

Versuche zur Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit beim juvenilen kleinen Wiederkäuer mit Hilfe des slow-release-GnRH-Analogons Deslorelin

Luise Prestel



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und
Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Axel Wehrend

**Versuche zur Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit
beim juvenilen kleinen Wiederkäuer mit Hilfe des
slow-release-GnRH-Analogons Deslorelin**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Luise Prestel

Tierärztin aus Karlsruhe

Gießen 2016

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
Der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter und Prüfer: Prof. Dr. Axel Wehrend
Prof. Dr. Martin Bergmann
Prof. Dr. Melanie Hamann

Tag der Disputation: 11.11.2016

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	LITERATUR	2
2.1	Postnatale Entwicklung des Hodens und Nebenhodens beim kleinen Wiederkäuer	2
2.1.1	Schaf.....	2
2.1.1.1	Histologische Hodenentwicklung	2
2.1.1.2	Morphologische Hodenentwicklung	3
2.1.1.3	Hormonkonzentrationen	4
2.1.2	Ziege	5
2.1.2.1	Histologische Hodenentwicklung	5
2.1.2.2	Morphologische Hodenentwicklung	6
2.1.2.3	Hormonkonzentrationen	8
2.2	Neuroendokrine Regulation der Fortpflanzung beim Säugetier	9
2.3	Wirkmechanismus von GnRH-Agonisten beim männlichen Säugetier	11
2.4	Einsatz von Slow-Release-GnRH- Implantaten zur Unterdrückung der männlichen Fortpflanzung beim Tier	13
2.4.1	Rüde	13
2.4.2	Kater	20
2.4.3	Eber	23
2.4.4	Hengst	30
2.4.5	Bulle	34
2.4.6	Kleiner Wiederkäuer	39
3	MATERIAL UND METHODEN	43
3.1	Material	43
3.1.1	Tiere.....	43
3.1.2	Haltung und Fütterung	45

3.2 Methoden	47
3.2.1 Klinische Allgemeinuntersuchung	47
3.2.1.1 Herzfrequenz	47
3.2.1.2 Atemfrequenz	47
3.2.1.3 Körperinnentemperatur	47
3.2.1.4 Körpergewicht	47
3.2.1.5 Körpergröße	47
3.2.1.6 Kontrolle der Implantationsstelle	48
3.2.2 Klinische Hodenuntersuchung	48
3.2.3 Sonographische Untersuchung	48
3.2.3.1 Ultraschallgerät	48
3.2.3.2 Durchführung der sonographischen Untersuchung	49
3.2.3.3 Grauwertanalyse des Hodens	52
3.2.3.4 B-Mode des Nebenhodens	53
3.2.4 Blutprobenentnahme	53
3.2.5 Hormonanalytik	54
3.2.6 Versuchsaufbau	54
3.2.7 Kastration	58
3.2.8 Probenverarbeitung	58
3.2.9 Untersuchung des Nebenhodenschwanzes zum Nachweis von Spermien	59
3.2.10 Fixierung des Probenmaterials	60
3.2.11 Einbettung des Probenmaterials	60
3.2.12 Herstellung der Gewebeschnitte	61
3.2.12.1 Objektträgerbeschichtung	61
3.2.12.2 Anfertigung der Schnitte	61
3.2.12.3 Färbung der Schnitte	61
3.2.13 Lichtmikroskopische Auswertung	62
3.3 Statistische Auswertung	63
4 ERGEBNISSE	65
4.1 Schafe Versuch 1	65
4.1.1 Klinische Untersuchungsbefunde	65
4.1.1.1 Puls, Atmung, Temperatur, Kontrolle der Kotkonsistenz	65

4.1.1.2	Körpergewicht	67
4.1.1.3	Körpergröße	68
4.1.1.4	Gruppenunterschiede	69
4.1.2	Andrologische Befunde	70
4.1.2.1	Hodenlänge, -breite, -höhe, -umfang	70
4.1.2.2	Hodenkonsistenz	75
4.1.3	Spermatologische Untersuchungen	77
4.1.3.1	Massenbewegung, Vorwärtsbewegung, Orts- und Kreisbewegung, Lebend Tot-Färbung	77
4.1.3.2	Gruppenunterschied	79
4.1.4	Histologische Untersuchungen	82
4.1.4.1	Untersuchung der Gruppe 1	82
4.1.4.2	Untersuchung der Gruppe 2	83
4.1.4.3	Gruppenunterschied	84
4.1.5	Hormonanalyse	86
4.1.6	Sonographische Untersuchung	91
4.1.7	Grauwertanalyse	92
4.2	Schafe Versuch 2	98
4.2.1	Klinische Untersuchungsbefunde	98
4.2.1.1	Puls, Atmung, Temperatur, Kontrolle der Kotkonsistenz	98
4.2.1.2	Körpergewicht	100
4.2.1.3	Körpergröße	101
4.2.1.4	Gruppenunterschiede	102
4.2.2	Andrologische Befunde	103
4.2.2.1	Hodenlänge, -breite, -höhe, -umfang	103
4.2.2.2	Hodenkonsistenz	105
4.2.3	Spermatologische Untersuchung	109
4.2.3.1	Massenbewegung, Vorwärtsbewegung, Orts- und Kreisbewegung, Lebend Tot-Färbung	109
4.2.3.2	Gruppenunterschied	111
4.2.4	Histologische Untersuchungen	113
4.2.4.1	Untersuchung Gruppe 1	113
4.2.4.2	Untersuchung Gruppe 2	113
4.2.4.3	Gruppenunterschied	114

4.2.5	Hormonanalyse.....	116
4.2.6	Sonographische Untersuchung.....	120
4.2.7	Grauwertanalyse.....	120
4.3	Ziegen.....	126
4.3.1	Klinische Untersuchungsbefunde.....	126
4.3.1.1	Puls, Atmung, Temperatur, Kontrolle der Kotkonsistenz.....	126
4.3.1.2	Körpergewicht	128
4.3.1.3	Körpergröße	129
4.3.1.4	Gruppenunterschiede.....	130
4.3.2	Andrologische Befunde.....	131
4.3.2.1	Hodenlänge, -breite, -höhe, -umfang.....	131
4.3.2.2	Hodenkonsistenz.....	133
4.3.3	Spermatologische Untersuchung.....	136
4.3.3.1	Massenbewegung, Vorwärtsbewegung, Orts- und Kreisbewegung, Lebend Tot-Färbung.....	136
4.3.3.2	Gruppenunterschiede.....	138
4.3.4	Histologische Untersuchung	140
4.3.4.1	Untersuchung Gruppe 1	140
4.3.4.2	Untersuchung Gruppe 2	140
4.3.4.3	Gruppenunterschiede.....	141
4.3.5	Hormonanalyse.....	143
4.3.6	Sonographische Untersuchung.....	146
4.3.7	Grauwertanalyse.....	147
5	DISKUSSION	153
5.1	Diskussion der Fragestellung	153
5.2	Diskussion der Methode	154
5.2.1	Schafe.....	154
5.2.2	Ziegen.....	155
5.2.3	Klinische und andrologische Untersuchung	156
5.2.4	Spermatologische Untersuchung.....	156
5.2.5	Sonographische Untersuchung.....	157
5.2.6	Hormonanalyse.....	160

1 EINLEITUNG

In den letzten Jahren konnten durch die Forschung auf dem Bereich der chemischen Kastration in der Veterinärpharmakologie deutliche Fortschritte erzielt werden. GnRH-Analoga in Form von Implantaten mit einer Freisetzung des Wirkstoffes über eine längere Zeit wurden bisher erfolgreich bei diversen männlichen Säugetieren getestet. In der Praxis zur chemischen Kastration bewährt hat sich das Suprelorin®-Implantat der Firma Virbac, welches mit Erfolg bereits beim Rüden, beim Kater und beim Frettchen eingesetzt wird (GOBELLO, 2007; GOERICHKE-PESCH et al., 2010; SCHOEMAKER et al., 2008). Auch beim landwirtschaftlich genutzten männlichen Zuchttier gibt es die Indikation, die Hodenfunktion reversibel zu unterdrücken um das Tier zu einem späteren Zeitpunkt zur Zucht zu nutzen. So können Tiere seltener Rassen in Zoos und Tierparks weiter in einer Gruppe gehalten werden. Die Schaf- oder Ziegenböcke müssen nicht chirurgisch kastriert werden und können bei Bedarf dem Zuchtprogramm auch in der Zukunft erhalten bleiben. Auch bei der gemeinsamen Weidehaltung und Mast von männlichen und weiblichen Schafen und Ziegen ist die Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit und des geschlechtsspezifischen Verhaltens wichtig um Rankkämpfe, Verletzungen und Bedeckungen zu vermeiden.

Bei der Erprobung von GnRH-Analoga an unterschiedlichen Tierarten konnten deutliche Speziesunterschiede bei der endokrinen Reaktion und der individuellen Empfindlichkeit auf eine solche Behandlung ausgemacht werden (THAU et al., 1985). In der vorliegenden Untersuchung wurde das GnRH-Analogon Deslorelinacetat in Form eines subkutanen Implantates beim juvenilen kleinen Wiederkäuer getestet.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, folgende Fragen zu beantworten:

- Führt der Einsatz eines slow-release GnRH-Implantates zur Unterdrückung der Entwicklung des Hodens beim juvenilen kleinen Wiederkäuer?
- Lassen sich die Veränderungen unter Einfluss des GnRH-Analogons am Hoden und Nebenhoden sonographisch darstellen?
- Lassen sich die Veränderungen am Hoden anhand einer Graustufenanalyse verifizieren?

2 LITERATUR

2.1 Postnatale Entwicklung des Hodens und Nebenhodens beim kleinen Wiederkäuer

2.1.1 Schaf

Die postnatale Entwicklung des Geschlechtstraktes und der Beginn der Geschlechtsreife beim kleinen Wiederkäuer ist nicht einheitlich und von vielen Faktoren abhängig (CARMON und GREEN, 1952; LEE et al., 1976; SKINNER et al., 1968; SKINNER und ROWSON, 1968; UNGERFELD und GONZALEZ-PENSADO, 2008; WATSON et al., 1956). So variiert auch der Begriff der Pubertät. Nach ASDELL und HUBBS (1964) beginnt die Pubertät mit dem ersten Auftreten von Spermatozoen. SKINNER und ROWSON (1968) und DONOVAN und BOSCH (1965) beschreiben das Einsetzen der Pubertät ab dem Zeitpunkt, wenn der Hoden endokrin aktiv wird, die akzessorischen Geschlechtsdrüsen ihre Funktion aufnehmen und das Tier den geschlechtsspezifischen Geruch annimmt. Spermatozoen werden dann im Laufe der Pubertät das erste Mal gebildet.

2.1.1.1 Histologische Hodenentwicklung

Im Zusammenhang mit histologischen Untersuchungen des sich entwickelnden Hodens durch verschiedene Autoren konnten Rasseunterschiede in der postnatalen Entwicklung beim Schaflamm ausgemacht werden.

Primäre Spermatozyten finden sich beim Schafbock der Rasse Ile de France am 105. Lebenstag (COUROT und ORTAVANT, 1981), beim Southdown- und Shropshire-Schaf am 63. Tag (PHILLIPS und ANDREWS, 1936) und beim Hampshire-Schaf bereits am 56. Lebenstag (CARMON und GREEN, 1952). Das Auftreten von Spermatozoen in den Samenkanälchen beginnt beim Southdown- und Shropshire-Schaf am 147. Lebenstag (PHILLIPS und ANDREWS, 1936), beim Hampshire-Schaf zwischen dem 168. und 182. Lebenstag (CARMON und GREEN, 1952), beim Ile de France-Schaf zwischen dem 140. und 145. Lebenstag (COUROT und ORTAVANT, 1981), beim Suffolk-Schaf am 112. Tag (SKINNER und ROWSON, 1968) und beim Merino zwischen dem 126. und 255. Lebenstag (WATSON et al., 1956). LEE et al. (1976) konnten anhand von Hodenbiopsien erstmals Reifungsprozesse an den Sertoli-Zellen bei Merino-Kreuzungslämmern zwischen der 17. und 21. Lebenswoche erkennen. Spermatozyten konnten erstmals in Biopsien zwi-

schen der 31. und 36. Lebenswoche gesehen werden. Alle Stadien der Spermatogenese wurden in der 45. Woche gefunden. AL-KAWMANI et al. (2014) untersuchten die Entwicklung von Najdi-Lämmern zwischen dem 1. und 9. Lebensmonat. Die histologische Untersuchung ergab, dass ab dem 8. Monat vereinzelt Spermatozoen im Hoden nachgewiesen werden konnten. Die Anzahl dieser Zellen stieg bis zum 9. Monat schnell an. Die Autoren beschreiben damit den Beginn der Pubertät bei dieser Schafrasse zwischen 8. und 9. Lebensmonat. In der Untersuchung von SOUZA et al. (2010) wurde die Entwicklung von 16 Schafbocklämmern der Rasse Santa Inês zwischen der 8. und 48. Lebenswoche beschrieben. Bewertet wurden die Größenzunahme des Körpers und der Hoden, die Testosteronkonzentration, Spermaparameter, Alter bei Erreichen der Pubertät und die Proteine im Seminalplasma. Ab der 25. Lebenswoche stieg der Anteil der vorwärtsbeweglichen Spermien rapide an. Zwischen der 38. und 44. Lebenswoche gab es den signifikantesten Zuwachs in der Gesamtkonzentration der Spermien im Ejakulat. Die Autoren beschreiben bei dieser Rasse den Beginn der Pubertät in der 28. Lebenswoche.

2.1.1.2 Morphologische Hodenentwicklung

CARMON und GREEN (1952) belegten, dass Hampshire- und Southdown-Bocklämmer mit einem Alter von 8 bis 12 Wochen die ersten sekundären Geschlechtsmerkmale ausbilden, um dann mit einem Alter von 22 Wochen geschlechtsreif zu werden.

Abgesehen von Rasseunterschieden beschreiben weitere Autoren einen direkten Zusammenhang zwischen der Hodenentwicklung, der Entwicklung des Körpergewichtes und dem Alter der Tiere. Es konnte bewiesen werden, dass die Hodenentwicklung im Zusammenhang mit dem Körpergewicht und dem Alter der Tiere steht und anhand dieser Parameter eine Aussage über das Erreichen der Geschlechtsreife gemacht werden kann (CARMON und GREEN, 1952). Ebenso untersuchten SKINNER et al. (1968) die Entwicklung des Reproduktionstraktes beim Suffolk-Lamm von der Geburt bis zum 168. Lebenstag. Es konnte auch hier ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Hodenentwicklung dokumentiert werden. Die Spermatogenese beim Suffolk-Lamm beginnt nach den Autoren früher als bei anderen Rassen. Ein rasches Zunehmen des Hodengewichts und ein Anstieg der Androgenproduktion beginnen ab dem 42. Lebenstag. Die Spermatogenese setzte bei den Versuchstieren etwa um den 63. Lebenstag ein.

WATSON et al. (1956) beschreiben in ihrem Versuch mit Merinolämmern, dass die Pubertät bei keinem Tier unterhalb von 27 kg erreicht wurde. Gleichzeitig war keines der Tiere bei Erreichen der Pubertät jünger als 18 bis 20 Wochen. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von DUN (1955), jedoch war in dessen Versuchsreihe ein Tier, welches bereits unter einem Gewicht von 27 kg die Geschlechtsreife erreicht hatte. Bei der Santa Inês-Schafrasse konnten SOUZA et al. (2010) die größten Zuwachsraten bei Hodengröße und Körpergewicht zwischen dem ersten Auftreten von Spermien im Ejakulat in der 23. Lebenswoche und dem Erreichen der Pubertät im Alter von 28 Wochen messen. Das Körpergewicht der Schafe lag bei Erreichen der Pubertät zwischen 30 und 35 kg.

2.1.1.3 Hormonkonzentrationen

Neben den histologischen Veränderungen untersuchten LEE et al. (1976) auch die Konzentrationsverläufe von LH, FSH und Testosteron. Auffallend war der Anstieg der Gonadotropin- und Testosteronkonzentration zwischen der 5. und 7. Lebenswoche. Diese erstmaligen Hormonspitzen im Leben der Lämmer konnten allerdings nicht mit histologischen Hodenbefunden in Zusammenhang gebracht werden. Diese waren erst am 119. Tag beobachtet worden. Die Autoren gehen davon aus, dass zu diesem Zeitpunkt eine erhöhte Sensitivität von Hypothalamus oder Hypophyse vorliegt, die den Beginn der Pubertät ermöglicht. Der Beginn der Pubertät wird hier als das Erkennen von ersten Anzeichen in der Reifung der Sertoli-Zellen definiert. Die FSH-Konzentration befand sich während der Pubertät oberhalb derer von adulten Schafböcken. Bei einigen Tieren in der Versuchsreihe konnten auch pulsatile Muster in der LH-Konzentration wie bei adulten Tieren festgestellt werden, jedoch verweisen die Autoren darauf, dass anhand der geringen Tierzahl keine endgültige Aussage gemacht werden kann. Auch YARNEY und SANFORD (1989) untersuchten die Veränderungen der Sekretion von LH, FSH und Testosteron beim Schafbock. Es wurde hier ein Maximum der LH-Pulsamplitude und der FSH-Konzentration zwischen dem 60. und 90. Lebenstag beschrieben. Ein schnelles Hodenwachstum wurde dann zwischen dem 90. und dem 150. Tag gemessen, parallel zu einem geringen Anstieg der Testosteronkonzentration auf ca. 1 ng/ml. Erst zwischen dem 150. und dem 200. Lebenstag konnte ein deutlicher Anstieg der Testosteronkonzentration auf ca. 8 ng/ml gemessen werden. Auch die Anzahl der LH-Pulse erreichte hier ein Maximum. Die Autoren teilen den Verlauf der Testosteronkonzentration in 3 Phasen ein. Phase 1, 30. - 90. Lebenstag: Basalkonzentration; Phase 2, 90. - 150. Lebenstag: leichter Anstieg der Konzentration auf ca. 1 ng/ml; Phase 3, 150. - 200. Lebenstag: schneller Anstieg der Testosteronkonzentration

auf ca. 8 ng/ml. Der leichte Anstieg in Phase 2 konnte nicht mit einer Veränderung in der LH-Pulsfrequenz in Verbindung gebracht werden. Die extreme Erhöhung der Werte in Phase 3 lässt sich allerdings mit einer Verdopplung der LH-Konzentration und der LH-Pulsfrequenz in Verbindung bringen. SKINNER et al. (1968) bringen den Anstieg der Testosteronkonzentration beim Suffolk-Lamm am 42. Lebenstag mit dem Einsetzen der Spermatogenese am 63. Lebenstag in Verbindung. Wie bei YARNEY und SANFORD (1989) wurden ab der Geburt Basalwerte gemessen, die Konzentration stieg dann aber ab dem 42. Lebenstag rapide an. Nach SKINNER et al. (1968) steht der Beginn der Pubertät in Zusammenhang mit einem Einsetzen der Androgenproduktion der Hoden. Spermatozoen werden erst am Ende dieser Phase gefunden. In dieser Zeit bewirkt die Androgenproduktion die Entwicklung der Fortpflanzungsorgane. Auch SOUZA et al. (2010) bestimmten Testosteronwerte bei Santa Inês Lämmern im Zeitraum zwischen der 8. und 48. Lebenswoche. Im Verlauf von Woche 9 bis Woche 32 stieg die Testosteronkonzentration signifikant an ($0,37 \pm 0,07$ ng/ml auf $1,53 \pm 0,23$ ng/ml). Die höchsten Werte wurden allerdings in der 42. Woche ($2,99 \pm 0,34$ ng/ml) gemessen. Danach sank die Hormonkonzentration wieder ab.

2.1.2 Ziege

Das Erreichen der Geschlechtsreife und die Entwicklung des Ziegenlammes variiert abhängig von Rasse, Jahreszeit, Geburtsgewicht und Futterangebot (BILASPURI und SINGH, 1992; DELGADILLO et al., 2007; DEVESON et al., 1992; SHELTON, 1978).

2.1.2.1 Histologische Hodenentwicklung

YAO und EATON (1954) untersuchten die Veränderungen an den Geschlechtsorganen von männlichen Ziegenlämmern mit einem Alter von 7 bis 210 Tagen. Die Organe wurden nach der Schlachtung entnommen und histologisch untersucht. Anhand der histologischen Untersuchungen der Geschlechtsorgane teilen die Autoren die postnatale Entwicklung in 4 verschiedene Stadien ein: Phase 1 (Jugendphase) von der Geburt bis zum 80. Lebenstag; Phase 2 (beginnende Entwicklung) von Tag 81 bis 114. Tag, Phase 3 (Wachstum) von Tag 115 bis zum 150. Tag und Phase 4 ab Tag 150 (adulte Tiere). Die Tiere aus diesem Versuch waren zum Teil reinrassige Toggenburger Ziegen oder Kreuzungstiere mit Toggenburgern. In einer Studie von RODRIGUES et al. (2012) wurden Hoden von 47 Berg-

ziegen von der Geburt bis zu einem Jahr untersucht. In regelmäßigen Abständen wurden Tiere kastriert, um die histologische Entwicklung der Keim- und Stützzellen zu beobachten. Die Autoren konnten bis zum Alter von 4 Monaten nur sehr wenige Keimzellen im Gewebe finden. Zwischen dem 4. und 5. Lebensmonat kam es zu einem deutlichen Anstieg dieser Zellpopulation, welcher bis zum 9. Monat nachzuvollziehen war. Vom 9. bis zum 12. Lebensmonat blieb die Anzahl konstant. Die Anzahl und Morphologie der Stützzellen (undifferenzierte Stützzellen und Sertoli-Zellen) zeigte keine Veränderung im 1. Lebensmonat. Danach jedoch kam es schon zu einer raschen Zunahme der Anzahl, welche sich bis zum 5. Monat wieder abflachte. Ab dem 5. Monat kam es zu einer Reifung der Sertoli-Zellen und die Anzahl blieb bis zum Ende der Untersuchung konstant. In dieser Studie wurde die histologische Entwicklung in eine juvenile Phase (Geburt bis 3. Monat), eine präpubertäre Phase (4. Monat), Beginn der Pubertät (5. Monat) und eine postpubertäre Phase (6. - 8. Monat) unterteilt. Ab dem 9. Monat konnte eine vollständige sexuelle Reife histologisch dargestellt werden.

Eine vergleichbare Untersuchung führten SARMA und DEVI (2012) durch. Versuchstiere waren Assam-Ziegen, welche zwischen Geburt und dem 10. Lebensmonat untersucht wurden. Die Tiere wurden in Gruppen unterteilt und zu unterschiedlichen Zeitpunkten kastriert und der Hoden histologisch untersucht. Bis zum Alter von 2 Monaten besaßen die Samenkanälchen kein Lumen. Erst ab dem 4. Monat konnte der Beginn der Spermatogenese nachgewiesen werden. Der Prozess der Lumenbildung in den Samenkanälchen setzte sich bis zum 6. Monat fort. Ab diesem Zeitpunkt konnten alle Stadien der Spermatogenese im Gewebe nachgewiesen werden und Tiere zeigten histologisch alle Kennzeichen eines adulten Ziegenbockes.

2.1.2.2 Morphologische Hodenentwicklung

BONGSO et al. (1982) untersuchten den Zusammenhang von Hodenumfang, Körpergewicht, Alter und dem Einsetzen der Spermatogenese an 122 Kreuzungslämmern von malaysischen Ziegenrassen. Eine lineare Zunahme der Hodengröße konnte vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 7. Lebensmonat gemessen werden. Das Körpergewicht korrelierte positiv mit dem Hodenumfang. Anhand von Hodenbiopsien konnte eine vollständige Spermatogenese ab dem 210. Lebenstag nachgewiesen werden. In dieser Studie korrespondiert die histologische Veränderung, in diesem Fall die Zunahme des Durchmessers der Samenkanälchen ab dem 189. Lebenstag, mit dem Beginn der Spermatogenese. Ein

rasches Zunehmen der Hodengröße konnte mit dem Beginn der Spermatogenese in Verbindung gebracht werden.

Eine Übersicht über den Zeitpunkt der Pubertät bei britischen Ziegenrassen (British Saanen, Britische Bergziege, Britisch Toggenburg) liefert die Studie von AHMAD und NOAKES (1996). Eine rasche Zunahme der Hodengröße konnte bereits zwischen der 12. und 20. Lebenswoche beobachtet werden. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten Ejakulatgewinnung betrug 172,7 Tage.

Als Vertreter einer asaisonalen Ziegenrasse wurde die japanische Tokaraziege von NISHIMURA et al. (2000) untersucht. Die Pubertät wird bei dieser Rasse mit einem Alter von 4 Monaten erreicht, wobei die Hodenentwicklung bis zum 12. Monat anhält. Das durchschnittliche Körpergewicht beträgt bei Einsetzen der Pubertät 10,6 kg.

BILASPURI und SINGH (1992) untersuchten die Entwicklung beim männlichen Malabari-Ziegenlamm hinsichtlich der Entwicklung von Körpergewicht, Hodenumfang und Hodengröße im Zeitraum vom 4. bis zum 11. Lebensmonat. Es konnte eine deutliche Zunahme der Hodengröße zwischen dem 4. und 5. Lebensmonat und damit das Einsetzen der Pubertät verzeichnet werden.

Bei MADANI und RAHAL (1988) wurden 2 Gruppen von männlichen Ziegenlämmern untersucht, die aus verschiedenen Teilen aus Libyen stammen. Hier konnte bereits mit 5 bzw. mit 6,5 Monaten das Erreichen der Geschlechtsreife nachgewiesen werden. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug zu diesem Zeitpunkt 19 bzw. 22 kg. Die Unterschiede in der Entwicklung und der Zeitpunkt des Erreichens der Geschlechtsreife erklären sich die Autoren mit den unterschiedlichen Geburtszeiträumen und den damit verbundenen unterschiedlichen Tageslichtverhältnissen, unter denen die Tiere gehalten wurden. So erkannten auch ALBERIO und COLAS (1976) beim Ile de France Schaf und BILASPURI und SINGH (1992) bei Malabari-Ziegenlämmern, dass eine abnehmende Tageslichtlänge die Hodenentwicklung stimuliert, während eine zunehmende Tageslichtlänge die Hodenentwicklung verlangsamt.

LACUESTA et al. (2015) untersuchten die Entwicklung von männlichen Saanen-Lämmern mit und ohne Kontakt zu weiblichen Ziegen. Der Eintritt der Geschlechtsreife konnte in dieser Studie mit einem Alter von 28 Wochen belegt werden. Die weiblichen Ziegen, welche permanenten Kontakt zu einer Versuchsgruppe hatten, wurden alle erfolgreich ge-

deckt, als die Bocklämmer das Alter von 28 Wochen erreicht hatten. Das Körpergewicht lag zu diesem Zeitpunkt zwischen 28 und 32 kg.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass basierend auf dem ersten Auftreten von Spermatozoen im Ejakulat nach Elektroejakulation, die Pubertät bei Boer-Ziegen mit einem Alter von 157,5 Tagen und dem Körpergewicht von 21 kg (LOUW und JOUBERT, 1964), bei libyschen Ziegenrassen mit dem Alter von 192,1 Tagen bzw. 158,7 Tagen und einem Gewicht von 22 kg, bzw. 18,9 kg (MADANI und RAHAL, 1988) und bei der Anglo-Nubierziege mit einem Alter von 227 Tagen und einem Gewicht von 37,7 kg (CHAKRABORTY et al., 1989) eintritt. Bei Ziegen in Damaskus tritt die Pubertät mit einem Alter von 509,2 Tagen und einem Gewicht von 36,6 kg ein (ELWISHY und ELSAWAF, 1971). Die späte Geschlechtsreife beruht bei dieser Ziegenrasse auf einem rezessiv vererbten Gen.

Wie beim Schafbock ist das Einsetzen der Pubertät des Ziegenbockes von vielen Faktoren wie Rasse, Zuchtlinie, Jahreszeit und Fütterung abhängig. Diese Faktoren erschweren einen Vergleich zwischen den Spezies (CHAKRABORTY et al., 1989).

2.1.2.3 Hormonkonzentrationen

CHAKRABORTY et al. (1989) untersuchten die Entwicklung bis zum Einsetzen der Pubertät beim männlichen Anglo-Nubierlamm. Als Parameter wurde die Gewinnung eines Ejakulates mittels Elektroejakulation festgesetzt. Das durchschnittliche Alter der Ziegen betrug 32 Wochen. Einen ersten Anstieg der Serumtestosteronkonzentration konnte zwischen der 17. und der 20. Lebenswoche gemessen werden. Zwischen der 20. und der 32. Lebenswochen beschreiben die Autoren einen Anstieg von Testosteron und einen Abfall der Gonadotropine. Es wird vermutet, dass das Testosteron eine wichtige Rolle für den Beginn der Pubertät spielt und die Regulation der Gonadotropine durch das Testosteron durch einen negativen Feedbackmechanismus beim Ziegenbock eine wichtige Rolle spielt. Ein signifikanter Anstieg der Testosteronkonzentration konnte mit dem Anstieg des Sexualverhaltens in Verbindung gebracht werden. LACUESTA et al. (2015) konnten in ihrer Untersuchung mit Saanen-Lämmern einen ersten Anstieg zwischen der 18. und der 22. Woche messen. Ab Woche 28 befanden sich die Testosteron-Werte zwischen 10 und 40 nmol/l. Der Eintritt der Geschlechtsreife wurde ab Woche 28 festgestellt.

2.2 Neuroendokrine Regulation der Fortpflanzung beim Säugetier

Bei allen Säugetieren erfolgt die Steuerung der Reproduktion über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Der Hypothalamus ist Teil des Zwischenhirns und befindet sich median an der Hirnbasis. Er bildet die ventrale Wand und Teile der Seitenwände des dritten Hirnventrikels. Im Hypothalamus befinden sich mehrere Kerngebiete, die über afferente und efferente Nervenbahnen mit dem ZNS in Verbindung stehen. Hypothalamische Kerngebiete, die ihre Information durch die Freisetzung von Hormonen weitergeben, bestehen aus hochspezialisierten Zellen, die sowohl die Eigenschaft von endokrinen Drüsenzellen, als auch von Nervenzellen besitzen, die sogenannten neurosekretorischen Zellen. Hier werden Neuropeptide produziert, gespeichert und dann über die Axone in die Nervenzellendigungen transportiert und von hier ins Blut sezerniert. Auf diesem Weg wird im Hypothalamus GnRH, ein Dekapeptid, sezerniert, welches dann über hypophysäre Portalgefäße zur Adenohypophyse gelangt und an den GnRH-Rezeptoren am Hypophysenvorderlappen bindet. Die Hypophyse besteht aus drei Teilen, dem Vorderlappen (Adenohypophyse), dem Hinterlappen (Neurohypophyse) und dem Zwischenlappen. Sie ist beim männlichen und weiblichen Tier gleich aufgebaut. Auch die Struktur des GnRH ist bei allen Säugetieren gleich. Der GnRH-Rezeptor ist ein membranständiger Rezeptor an den gonatotropen Zellen, gekoppelt mit einem G-Protein. Die Struktur dieses G-Proteins enthält sieben transmembrane Domänen mit extra- und intrazellulären Schleifen. Durch die Bindung von GnRH an den Rezeptor kommt es zu Phosphorelierungsprozessen und letztendlich zur Internalisierung des Rezeptors an einem Endosom mithilfe des Enzyms Dynamin (GTPase). Jetzt wird der Rezeptor intrazellulär dephosphoreliert und dadurch wieder bindungsfähig. Entweder wird er nun durch Lysosomen abgebaut oder wieder an die Zelloberfläche transportiert, wo er für neue Bindungen bereit steht. Dieser Mechanismus erklärt die pulsatile Ausschüttung von GnRH aus dem Hypothalamus, da durch den Internalisierungsprozess nicht immer alle GnRH-Rezeptoren zur Verfügung stehen (ARNOLD, 2010). Natürliches GnRH hat nur eine kurze Wirkdauer, die biologische Halbwertszeit beträgt nur wenige Minuten. In der Adenohypophyse kommt es durch die Bindung von GnRH zur Freisetzung der Peptidhormone LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon). LH und FSH gelangen über den Blutkreislauf an die Gonaden, entweder Hoden oder Ovarien.

Das Parenchym der Hoden besteht aus einem Geflecht von Samenkanälchen, den Tubuli seminiferi, und dazwischen liegenden Ansammlungen von interstitiellen Zellen, den sogenannte Leydigzellen. Das Epithel der Tubuli seminiferi wird gemeinsam aus Sertolizellen,

Spermatogonien, Spermatocyten und Spermatiden gebildet. Die Sertolizellen haben bei der Entwicklung der Gameten Ernähr- und Stützfunktion. Die Leydigzellen sind der Syntheseort der männlichen Geschlechtshormone. Beim männlichen Tier bindet LH an membranständige Rezeptoren der Leydig-Zellen, die Wirkung wird durch Second-messenger-Substanzen vermittelt, vor allem cAMP. und stimuliert hier dann die Synthese von Androgenen, das FSH bindet an die Sertolizellen und stimuliert hier die Spermatogenese. Beim weiblichen Tier sind FSH und LH an der ovariellen und follikulären Entwicklung und an den Ovulationen beteiligt. Physiologischerweise wird GnRH aus dem Hypothalamus pulsatil freigesetzt, beim Rüden 4,5 Pulse in 6 Stunden (GOERICKE-PESCH et al., 2015). LH wird in Granula in den gonadotropen Zellen der Hypophyse gespeichert. Die Pulsatilität des GnRH bedingt auch direkt die pulsatile Freisetzung von LH. FSH wird nicht in den Zellen gespeichert, sondern kontinuierlich produziert und freigesetzt. Die GnRH-Pulse stimulieren lediglich die FSH-Sekretion. Die pulsatile Ausschüttung von GnRH gewährleistet, dass die GnRH-Rezeptoren an der Hypophyse immer für GnRH ansprechbar sind. Die Sexualsteroiden werden dann in den Gonaden durch die Stimulation von LH und FSH sezerniert und regulieren durch negative Rückkopplung wieder die Freisetzung von GnRH aus dem Hypothalamus. Beim männlichen Tier werden vor allem Androgene in den Leydigzellen produziert, aber auch in unterschiedlichem Maße Östrogene. Ausgangsprodukt für die Steroidsynthese ist, wie auch in der Nebennierenrinde, das Cholesterin. Wichtigstes Syntheseprodukt ist das C17-Steroid Testosteron (ENGELHARDT et al., 2015). Eine schematische Darstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse folgt in Abbildung 1.

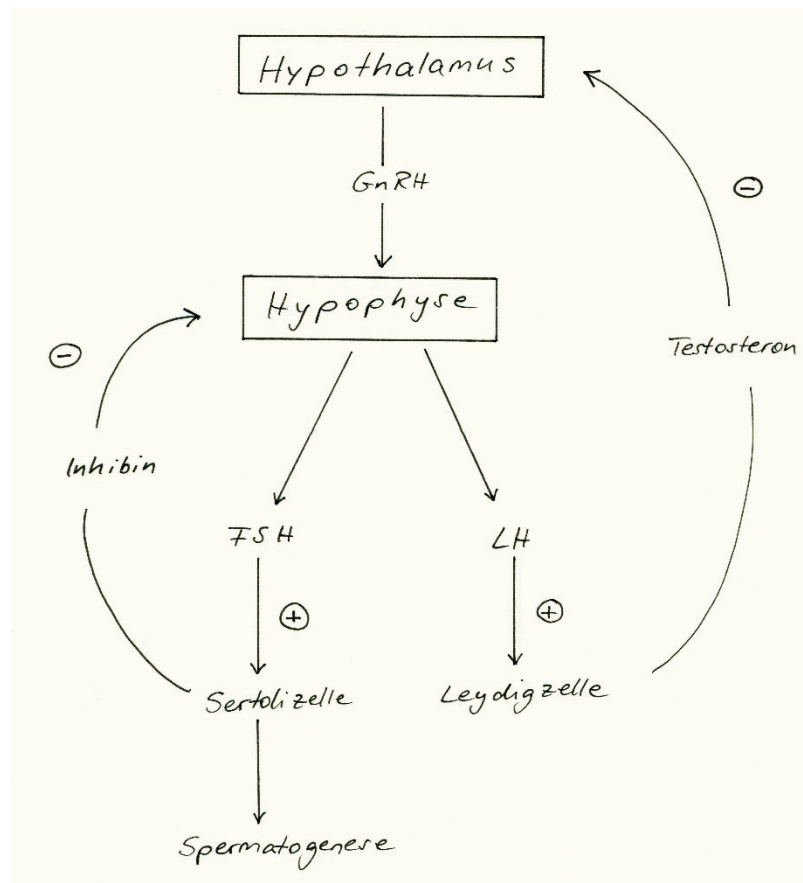


Abbildung 1: Darstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

2.3 Wirkmechanismus von GnRH-Agonisten beim männlichen Säugetier

GnRH-Agonisten greifen in die neuroendokrine Regulation der Fortpflanzung ein. Da die Halbwertszeit des natürlichen GnRH nur ca. 2-5 Minuten beträgt, finden in der Human- und Veterinärmedizin meist synthetische GnRH-Analoga Anwendung (GOERICHKE-PESCH et al., 2010). Synthetisch hergestellte GnRH-Analoga besitzen eine längere Halbwertszeit, da ihre Struktur modifiziert ist. Ihre Wirkung am GnRH-Rezeptor ist deshalb aber auch unterschiedlich, je nachdem welches Präparat eingesetzt wird. Im Vergleich zur natürlichen GnRH-Molekularstruktur ist der Wirkstoff Deslorelin in seiner Aminosäurestruktur an Position sechs und neun verändert (ARNOLD, 2010). Dadurch lässt sich das Molekül nicht so einfach spalten und ist deshalb in seiner Wirkung viel potenter. Zudem ist die Bindungsaffinität am GnRH-Rezeptor viel höher als die von natürlichem GnRH (ungefähr siebenmal höher). Das Wirkprinzip aller slow-release- GnRH-Agonisten beruht darauf, dass durch die kontinuierliche Zufuhr der synthetisch hergestellten Wirkstoffe über einen länge-

ren Zeitraum die Pulsatilität der endogenen GnRH-Freisetzung maskiert wird. Letztendlich nimmt somit die Verfügbarkeit der GnRH-Rezeptoren ab. Somit führt die hochdosierte Langzeitapplikation von GnRH-Agonisten nach initialer Steigerung der LH- und FSH-Freisetzung zu einer Desensibilisierung und zu einer Downregulation der GnRH-Rezeptoren an der Hypophyse. Da nun keine Produktion der Sexualsteroiden erfolgen kann, kommt es zur temporären Ausschaltung der Gonadenfunktion (PADULA, 2005). Die Folgen beinhalten alle Veränderungen einer normalen chirurgischen Kastration und werden als „hormonelle Kastration“ bezeichnet. Die initiale Stimulation der hypophysären bzw. testikulären Hormonproduktion kann zunächst mit einer Steigerung der sexuellen Aktivität verbunden sein, bevor die hemmende Wirkung durch die Downregulation eintritt. Der Wirkungseintritt beim derzeit verfügbaren Suprelorin®-Implantat beim Rüden wird vom Hersteller mit sechs Wochen angegeben. Die Wirkungsdauer beträgt beim 4,7 mg-Implantat sechs Monate. Soll eine langfristige Suppression der Fortpflanzungsfähigkeit erzielt werden, empfiehlt sich die erneute Behandlung nach sechs Monaten oder der Einsatz des 9,4 mg-Präparates. Dieses gewährleistet eine sichere Unterdrückung der Hodenfunktion beim Rüden für 1 Jahr.

2.4 Einsatz von Slow-Release-GnRH- Implantaten zur Unterdrückung der männlichen Fortpflanzung beim Tier

2.4.1 Rüde

Der Einsatz von GnRH-Analoga beim Rüden zur hormonellen Kastration und zur Behandlung von androgenabhängigen Krankheiten ist vielfach erprobt und wird mit guten Resultaten in der Praxis eingesetzt. GnRH-Analoga stellen eine gute Alternative zur chirurgischen Kastration beim Rüden dar (GOBELLO, 2007; JUNAIDI et al., 2003; LUCAS, 2014; LUDWIG et al., 2009; RIESENBECK et al., 2002).

Derzeit ist für den veterinärmedizinischen Einsatz beim Hund in Deutschland nur das Suprelorin®-Implantat (Deslorelin, Virbac, Carros, France, 2007) für den Rüden zugelassen. Der Einsatz des Gonazon®-Implantates (Azagly-Nafarelin, Intervet, Angers Technopole, France, 2006) beim Rüden wurde durch eine Untersuchung von LUDWIG et al. (2009) erprobt. Hier wurde bei 8 Beagle-Rüden seitlich subkutan des Nabels das Implantat appliziert und die Effekte über unterschiedliche Zeiträume beobachtet. Die Hunde wurden in 2 Gruppen unterteilt. In Gruppe 1 wurde nach 180 Tagen das Implantat entfernt, in Gruppe 2 nach 365 Tagen. Es wurden Blutproben zur Testosteron-, Estradiol- und LH-Messung entnommen. In regelmäßigen Abständen wurden die Hunde andrologisch untersucht und Sperma gewonnen. Direkt nach Implantation stiegen die Testosteronkonzentrationen bis auf Maximalwerte von 9 ng/ml 2 Tage später. Danach sanken die Werte auf Basalniveau von weniger als 0,1 ng/ml. Diese niedrigen Werte konnten bei fast allen Probanden innerhalb der ersten 180 Tage gemessen werden, mit Ausnahme von einem Hund. Die Estradiolwerte zeigten den gleichen Verlauf. Die Größe von Prostata und Hoden verkleinerte sich signifikant. Vor Implantation konnte von allen Rüden Sperma gewonnen werden, welches in allen Parametern der Norm entsprach. Bei 7 Hunden konnte 3 Wochen nach Implantation zuletzt Sperma gewonnen werden, bei einem Hund zuletzt in der 5. Woche. Es zeigte sich eine Verringerung der Gesamtspermienzahl, während sich der Anteil pathomorphologisch veränderter Spermien nicht veränderte. Bei allen Hunden aus Gruppe 1 konnte die Downregulation über 180 Tage aufrecht gehalten werden. Bei 3 Hunden aus Gruppe 2 blieb der Effekt der Downregulation über 223, 307 und 324 Tage bestehen, bevor wieder Testosteronkonzentrationen über 0,5 ng/ml gemessen werden konnten. Bei einem Rüden aus der Gruppe 2 blieb die Downregulation über die gesamten 365 Tage bestehen, bevor das Implantat entfernt wurde. Nach Entfernung bzw. nach Abklingen der Downregulation stiegen sowohl die Testosteron- als auch Estradiolkonzentration wieder auf Werte, die vor

der Implantation gemessen wurden, an. Die Hodengröße erreichte wieder Normalwerte nach 16 bis 20 Wochen, die Prostata erreichte nach 6 Wochen die Größenverhältnisse wie vor Setzen des Implantates. Die Spermaqualität war nach 29 bis 30 Wochen wieder im physiologischen Bereich. Es konnte in dieser Studie belegt werden, dass das Gonazon®-Implantat beim Rüden zuverlässig die Fortpflanzungsfähigkeit unterdrückt. Nach Bedarf kann das Implantat unter Lokalanästhesie entfernt werden und alle Effekte ließen sich als komplett reversibel darstellen. Die minimale Wirkdauer lag bei 223 Tagen.

JUNAIDI et al. (2003) arbeiteten mit einem slow-release-Implantat, welches 6 mg Deslorelin enthielt. Die Studie umfasste 8 Hunde, 4 erhielten ein Implantat, die 4 anderen Rüden dienten als Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe zeigten die Rüden innerhalb von 12 Monaten keine signifikanten Veränderungen in den Plasmakonzentrationen von LH und Testosteron, keine Veränderungen in der Hodengröße, Ejakulatvolumen und Spermaqualität. Bei den 4 Rüden, die mit Deslorelin behandelt wurden, waren die LH- und Testosteronkonzentrationen nach 21 bzw. 27 Tagen nicht mehr messbar, das Hodenvolumen verringerte sich bereits nach 14 Tagen auf 35 % der Ausgangsgröße und 6 Wochen nach Implantation konnte kein Ejakulat mehr gewonnen werden. Ein Anstieg in der Konzentration von LH war nach 44 Wochen und von Testosteron nach 51 Wochen messbar, beide Parameter waren nach insgesamt 52 Wochen wieder im Normbereich. Die Spermaparameter lagen nach 60 Wochen wieder im physiologischen Bereich. Zu diesem Zeitpunkt waren auch Prostata und Hoden in der histologischen Untersuchung im Vergleich zur Kontrollgruppe unverändert. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das 6 mg Deslorelin-Implantat als langwirksames Medikament zur reversiblen Fortpflanzungsunterdrückung geeignet ist.

In einer Untersuchung von GOERICKE-PESCH et al. (2009) wurde das Gonazon®-Implantat bei 53 Rüden eingesetzt. Hier wurde der Einfluss des Implantates in seiner Wirkung auf die benigne Prostatahyperplasie (BPH), Hypersexualität, aggressives Verhalten, häufiges Harnmarkieren und zur Unterdrückung der Fortpflanzung untersucht. Es wurden die Testosteron- und die Estradiolkonzentrationen im Blut bestimmt und Hoden und Prostata vermessen. Verhaltensänderungen des Hundes wurden durch den Besitzer dokumentiert. Die Studie ergab, dass das Implantat hinsichtlich fast aller genannten Aspekte wirksam ist. Sowohl die Größe der Prostata als auch die des Hodens verringerte sich unter der Downregulation. Die von LUDWIG et al. (2009) beschriebenen Konzentrationsverläufe von Testosteron und Estradiol im Blut konnten bestätigt werden. Die Hypersexualität reduzierte

sich bei allen behandelten Rüden, wobei aggressives Verhalten nicht bei allen Tieren zuverlässig positiv beeinflusst wurde. Bei einem Rüden zeigte sich ein positiver Effekt auf ein Adenom der hepatoiden Drüsen und bei einem weiteren Rüden mit Alopezie X wuchs unter der Therapie ein normales Fell.

Das Wiederaufnehmen der normalen testikulären endokrinen Funktion und die Spermaqualität nach Entfernung eines slow-release-GnRH-Analogons bzw. nach Verlust der Wirksamkeit eines solchen Implantates wurden in mehreren Studien untersucht (GOBELLO, 2007; GOERICKE-PESCH und WEHREND, 2009; JUNAIDI et al., 2003; LUDWIG et al., 2009; RIESENBECK et al., 2002; TRIGG et al., 2006). Es konnte gezeigt werden, dass nach dem Entfernen bzw. nach dem Verlust der Wirksamkeit alle Effekte vollständig reversibel waren. GOERICKE-PESCH et al. (2009) untersuchten nach Implantation eines Gonazon®-Implantates die genauen zeitlichen Verläufe des Wiederkehrens der Spermatogenese. Ziel war es außerdem herauszufinden in welchem Maße die Spermatogenese generell betroffen ist, wie sich die Hormonlage nach Entfernen des Implantates verhält und inwieweit sich die beobachteten Veränderungen zu einem juvenilen Hund vergleichen lassen. Die Probanden wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltete die Kontrolltiere, Gruppe 2 setzte sich aus den Rüden, die mit einem Gonazon®-Implantat behandelt wurden, zusammen. Nach 5 Monaten wurde bei allen Rüden das Implantat entfernt. Nach 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Wochen nach Entfernung wurden die Rüden kastriert. Die Tiere wurden anhand der histologischen Untersuchung des Hodengewebes in sogenannte „Entwicklungsgruppen“ von A bis D eingeteilt, je nachdem welche Zellart in der histologischen Untersuchung beim Anschnitt der Samenkanälchen am häufigsten zu beobachten war (A = Spermatozyten, B = runde Spermatiden, C = elongierte Spermatiden, D = elongierte Spermatiden mit kompletter Spermatogenese). Außerdem wurden Blutproben zur Konzentrationsbestimmung von Testosteron, LH und FSH entnommen.

Wie bereits durch vorangegangene Studien (LUDWIG et al., 2009) erwartet werden konnte, führte der Einsatz des Implantates zu einer Beendigung der endokrinen und germinativen Hodenfunktion, vermutlich aufgrund verminderter Gonadotropin-Ausschüttung. Zum Zeitpunkt der Implantatentfernung waren bei allen Hunden die LH- und FSH-Konzentrationen in Bezug zu Ausgangswerten vor der Behandlung signifikant gefallen. Nach Entfernung des Implantates stieg die Gonadotropinausschüttung wieder rapide an. Es wurde allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A bis D festgestellt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das Wiederkehren der Spermatogenese mit der

vollständigen Aufnahme der Funktion der Hypophyse zusammenhängt. In dieser Studie führte die Downregulation zu einem Arrest der Spermatogenese auf Stufe der Spermatogonien/ primären Spermatozyten. Nach einer maximalen Zeitspanne von 3 Wochen nach Wegfall der Downregulation wurde bereits eine normale Steroidsynthese gemessen. Auch in den Entwicklungsgruppen B, C und D wurden Testosteronwerte gemessen, die den Ausgangswerten vor der Downregulation entsprachen. Weiter zeigte sich, dass sich durch die Downregulation die Position der Zellkerne in den Sertoli-Zellen veränderte. In Gruppe 2 A wurde bei der histologischen Untersuchung sichtbar, dass sich die Zellkerne von einer basalen Position zu einer Stelle oberhalb der Spermatogonien bewegte und dass sich die Form der Kerne von einer mehr flachen, polygonalen Form zu einer runden Form veränderte. Auch diese Veränderungen zeigten sich jedoch als vollständig reversibel, sodass nach durchschnittlich 16,9 Wochen nach Entfernung des Implantates keine Unterschiede zwischen Gruppe 2 D und der Kontrollgruppe bestanden.

LUDWIG et al. (2009) untersuchten das Wiederkehren der Spermatogenese anhand von spermatologischen Untersuchungen und konnten die vollständige Normalisierung der Spermaparameter nach 24 bis 30 Wochen feststellen. GOERICKE-PESCH et al. (2009) verzeichneten ebenfalls eine relativ lange Zeitspanne bis zur Rückkehr zur normalen Spermatogenese. Elongierte Spermatiden wurden frühestens nach 9 Wochen beobachtet. Mit dem Wiedereintritt der Hodenfunktion erreichten Prostata und Hoden ihre ursprüngliche Größe und zeigten teilweise sogar eine Größenzunahme im Vergleich zu Werten vor der Downregulation. LUDWIG et al. (2009) sahen diese Beobachtung auf testikulärer Ebene begründet, da keine erhöhte Verfügbarkeit von LH und FSH gemessen werden konnte. GOERICKE-PESCH et al. (2009) bestätigen diese Erkenntnis, da auch hier keine erhöhten LH-Werte festgestellt wurden.

Ein Nachteil beim Einsatz von GnRH-Agonisten vor der Entwicklung von slow-release-Formulierungen war die häufige Behandlungsfrequenz, mit der das Präparat appliziert werden musste. Durch die kurze Halbwertszeit konnten effektive Wirkspiegel nur durch hochfrequente subkutane Injektionen oder durch die Anwendung von subkutan eingesetzten Minipumpen erreicht werden (GOBELLO, 2007).

In einer frühen Untersuchung von INABA et al. (1996) wurde mit einer Formulierung von Leuprolid gearbeitet, welches als Depotform eines GnRH-Agonisten in einer Mikrokapsel subkutan appliziert wurde. Es befanden sich 15 Beagle-Rüden in der Studie. Es wurden 3 Gruppen zu je 5 Hunden gebildet. In Gruppe 1 wurde den Hunden ein Implantat mit der

Konzentration von 1 mg/kg Leuprolid, in Gruppe 2 eine Kapsel mit 0,1 mg/kg Leuprolid und in Gruppe 3 lediglich eine Trägerkapsel ohne Wirkstoff subkutan appliziert. Es wurden Blutproben entnommen und spermatologische Untersuchungen in bestimmten Zeitabständen durchgeführt. Die einmalige Injektion des eingekapselten Leuprolids führte bei den Rüden, die eine 1 mg/kg-Dosis erhielten, zu einer Reduzierung des Ejakulatvolumens und zum Verschwinden von normalen Spermien im Ejakulat innerhalb von 8 Wochen. Der Effekt blieb für 6 Wochen bestehen. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Dosis von 0,1 mg/kg Leuprolid nicht ausreichte um die Spermatogenese zu unterdrücken. Die Injektion des Leuprolid verursachte eine initiale Steigerung der Konzentration von LH und Testosteron und dann innerhalb von 2 Wochen einen Abfall der Werte unter Basalniveau. Diese niedrigen Werte konnten für mindestens 5 Wochen aufrecht gehalten werden. Bei der Applikation von nur 0,1 mg/kg Leuprolid war dies nicht der Fall. Initial sanken auch hier die Plasma-Konzentrationen von Testosteron und LH ab, eine längere Suppression war aber nicht zu erreichen. Insgesamt zeigten sich alle Effekte als vollständig reversibel. Alle Hunde in dieser Untersuchung wiesen nach 20 Wochen die gleichen physiologischen Spermaparameter wie vor der Behandlung auf. Nach 11 Wochen waren die ursprünglichen Testosteronwerte wieder erreicht.

TRIGG et al. (2006) untersuchten 2 verschiedene Suprelorin®-Implantate an Beagle-Rüden. Ein Suprelorin®-Implantat mit 4,7 mg und eines, welches 9,4 mg Deslorelin enthielt. Zudem wurde auch die wiederholte Applikation des Suprelorin®-Implantats mit 4,7 mg Deslorelin in einer Frequenz von 6 Monaten erprobt. In der Untersuchung über die Wiederholbarkeit der Behandlung befanden sich 56 nicht kastrierte Rüden verschiedener Rassen. Diese Rüden wurden anhand ihres Körpergewichtes in 3 Gruppen eingeteilt (< 10 kg, 10 - 25 kg, > 25 kg). Alle Hunde erhielten an Tag 1 das Suprelorin-Implantat subkutan zwischen die Schulterblätter. Blutproben zur Untersuchung der Plasmatestosteronwerte wurden entnommen und Spermauntersuchungen durchgeführt. Trotz der großen Abweichungen im Körpergewicht der Hunde und den sich daraus ergebenden Differenzen in der Dosierung des Wirkstoffes pro kg Körpergewicht, zeigten alle Rüden Testosteronkonzentrationen von 0 ng/ml für mindestens 180 Tage. Die Dosierungen, die sich durch die verschiedenen Körpergewichte ergaben, lagen bei 0,11 mg/kg bis 1,32 mg/kg Körpergewicht. Bei einem Rüden ließ sich schon vor Ablauf der 180 Tage eine normale Steroidsynthese nachweisen. Es konnte beobachtet werden, dass die kleinen Hunde mit einem Gewicht von unter 10 kg im Allgemeinen länger brauchten um wieder Testosteronkonzentrationen wie vor Implantation zu erreichen. Nach dem Ende der Downregulation wurde bei 10 Hun-

den das gleiche Implantat viermal im Abstand von 6 Monaten gesetzt. Es konnte derselbe Effekt der Downregulation wie bei Erstbehandlung bei allen Hunden erreicht werden. Somit konnte gezeigt werden, dass sich der Effekt der Downregulation durch erneutes Setzen des Implantates verlängern lässt.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden 25 nicht kastrierte Rüden unterschiedlicher Rassen in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 bestand aus 5 Rüden als Kontrollgruppe, sie erhielten ein Placebo-Implantat. Die 10 Tiere in Gruppe 2 wurden mit 5,6 mg Deslorelin und die 10 Hunde in Gruppe 3 mit 9,4 mg Deslorelin behandelt. Bei allen Hunden aus Gruppe 3 konnten über einen Zeitraum von mindestens 400 Tagen Testosteronwerte unterhalb 1 ng/ml gemessen werden. Lediglich bei einem Rüden war eine Erhöhung der Werte ab Tag 322 zu messen, welche 30 Tage später wieder absanken und dann noch für weitere 84 Tage unterhalb von 1 ng/ml lagen. Alle Effekte der Downregulation erwiesen sich als vollständig reversibel.

Von TRIGG et al. (2001) wurden mehrere Langzeitstudien durchgeführt, in denen die Fortpflanzungsaktivität von Rüden untersucht wurde. Auch hier stellte man fest, dass die Downregulation durch Deslorelin dosisabhängig ist. Die Spermatogenese konnte für mehr als ein Jahr unterdrückt werden, wenn die Rüden im Versuch mehr als 0,25 mg/kg Wirkstoff erhielten. Alle Effekte waren reversibel.

Es konnten in mehreren Studien beachtliche Variationen in der Empfindlichkeit verschiedener Tiere auf die Behandlung mit GnRH-Agonisten beobachtet werden. Diese Veränderungen können von einer vollständigen Unterdrückung der Spermatogenese (RIVIER et al., 1979; TRIGG et al., 2001) bis hin zu einer nur geringgradigen Verkleinerung der Hoden und einer etwas verringerten Spermatogenese ohne Einfluss auf die Fruchtbarkeit (SANDOW et al., 1980) reichen.

Eingesetzt werden slow-release-Implantate nicht nur zur Unterdrückung der Fortpflanzung beim Rüden, sondern auch zur Therapie androgenabhängiger Erkrankungen wie der benignen Prostatahyperplasie, Hypersexualität, bei aggressivem Verhalten gegenüber anderen Rüden oder beim Prolaps der Urethraschleimhaut (RIESENBECK et al., 2002). Insbesondere bei älteren Tieren oder bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen, bei denen ein erhöhtes Narkoserisiko gegeben ist, stellt sich die Frage nach Alternativen zur chirurg-

gischen Kastration (GOERICKE-PESCH und WEHREND, 2009; JUNAIDI et al., 2003; LUDWIG et al., 2009; RIESENBECK et al., 2002). PONGLOWHAPAN und LOHACHIT (2010) untersuchten acht Rüden aus ihrem Patientengut mit benigner Prostatahyperplasie. Die klinische Symptomatik äußerte sich als Hämaturie, präputialer Ausfluss, Probleme beim Kot- und Harnabsatz, Tenesmus und Gangbildabweichungen. Diese Rüden erhielten ein 4,7 mg Deslorelin-Implantat und wurden über einen Zeitraum von 210 Tagen in regelmäßigen Abständen sonographisch untersucht, die Prostata vermessen und das Prostatavolumen bestimmt. Die klinischen Anzeichen wie Hämaturie, Probleme beim Harnabsatz und Tenesmus verbesserten sich bereits innerhalb der ersten 15 Tage nach Implantation, bei einem Rüden erst zwischen 31 und 60 Tagen. Die Prostata verkleinerte sich bei allen Rüden, die Größe nahm kontinuierlich über den Beobachtungszeitraum ab. Deslorelin stellte sich in dieser Untersuchung als wirksames Therapeutikum der oben genannten Erkrankungen heraus. Zum selben Ergebnis kamen JURCZAK et al. (2010), die in ihrer Untersuchung 14 Rüden mit benigner Prostatahyperplasie mit einem 4,7 mg Suprelorin®-Implantat behandelten. Die Hunde wurden über einen Zeitraum von 5 Monaten untersucht. Auch hier reduzierte sich die Größe der Prostata innerhalb der ersten 14 Tage signifikant. GOERICKE-PESCH et al. (2010) belegten ebenso, dass neben der klassischen Indikation der Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit, praktisch alle androgenabhängigen Erkrankungen Indikation für eine Anwendung von GnRH-Implantaten sein können. In diesem Falle wurde Profact® (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D) eingesetzt. Auch POLISCA et al. (2013) beschreiben den Einsatz von Deslorelin als sichere Methode zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie beim Rüden.

Auch der Einsatz von Deslorelin beim präpubertären Rüden ist in unterschiedlichen Dosierungen getestet worden. Das Einsetzen der Geschlechtsreife lässt sich mit einem 9,4 mg-Implantat sicher auf ein Alter von über 2 Jahren hinauszögern (SCHAFER-SOMI et al., 2014). SIRIVAIDYAPONG et al. (2012) führten eine Untersuchung mit 11 Welpen im Alter von 4 Monaten durch. Hier konnte bei einem Großteil der Hunde mit dem Einsatz eines 4,7 mg Deslorelin-Implantates die Geschlechtsreife bis zum Alter von 34 Monaten unterdrückt werden.

Insgesamt ist der Einsatz von slow-release-GnRH-Implantaten beim Rüden gut untersucht und ist eine sichere und reversible Methode zur Unterdrückung der Fortpflanzung.

2.4.2 Kater

GOERICKE-PESCH et al. (2011) erprobten den Einsatz von Suprelorin® (Deslorelin 4,7 mg) beim Kater hinsichtlich Änderungen in der Testosteronkonzentration, Größe des Hodens, Körpergewicht und Verhalten (Deckbereitschaft, Harnmarkieren). Zur Versuchsgruppe gehörten 10 Kater der Rasse Europäisch Kurzhaar im Alter zwischen 1 und 6 Jahren. Um das Verhalten in Gegenwart eines weiblichen Tieres zu beurteilen standen 5 Katzen der gleichen Rasse zur Verfügung. Als Kontrollproben wurden die Blutwerte von 5 kastrierten Katern aus privater Haltung verwendet. Der Versuch wurde in 3 Phasen eingeteilt. In der ersten Phase hatten alle Tiere die Möglichkeit sich über 2 Monate an die neue Umgebung und Haltung zu gewöhnen. In Phase 2 wurden Blutproben entnommen und somit die Normalwerte der Testosteronkonzentration jedes Tieres ermittelt, diese Ausgangswerte dienten als Kontrollwerte. Zudem wurden das Körpergewicht, die Futteraufnahme und das Verhalten in Gegenwart einer rolligen Katze dokumentiert. Die Phase 3 stellte die eigentliche Therapiephase dar. An Tag 0 wurde bei allen 10 Katern das Suprelorin®-Implantat subkutan in die Nackenregion appliziert. 2 Tage vor bis 5 Tage nach Implantation wurde im 24 Stunden-Rhythmus eine Blutprobe entnommen. Bis 3 Wochen nach Implantation erfolgte die Blutentnahme zweimal pro Woche und danach in wöchentlichen Abständen. Zudem wurden die Tiere regelmäßig andrologisch untersucht, die Reaktion auf eine rollige Katze beurteilt und das Futteraufnahmeverhalten beobachtet. Insgesamt umfasste der Versuch einen Zeitraum von 36 Wochen.

Die Testosteronkonzentrationen vor der Behandlung lagen im Mittel bei 4,11 ng/ml mit einer Streuung von 0,11 bis 13,34 ng/ml. Bei den 5 Kastraten in der Kontrollgruppe konnten Konzentrationen von < 0,001 ng/ml gemessen werden. Ein Absinken der Testosteronwerte auf 98 % der Ausgangswerte wurde bereits 20 Tage nach Implantation erreicht. Wie bereits in vorangegangener Studie beschrieben (RIESENBECK et al., 2002) wurden Testosteronkonzentrationen von unter 0,1 ng/ml als ein Indikator für eine vollständige testikuläre Downregulation angenommen. 5 von 10 Katern erreichten Konzentrationen von < 0,1 ng/ml und 2 Kater Werte von 0,1 ng/ml 20 Tage nach Implantation. In der 11. Woche konnten bei allen bis auf einen Kater Testosteronkonzentrationen von < 0,1 ng/ml gemessen werden, ab Woche 28 sank bei allen Tieren die Testosteronkonzentration unter 0,1 ng/ml. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes veränderte sich dieser Wert nicht, d. h. die Downregulation wirkte über mindestens 6 Monate.

Die Größe der Hoden reduzierte sich unter dem Einfluss des Implantates signifikant. Bereits nach 4 Wochen verringerte sich das Hodenvolumen auf 25 % und nach 12 Wochen auf 60 % der Ausgangswerte.

Das Körpergewicht veränderte sich während des Beobachtungszeitraumes nicht signifikant. Allerdings konnten signifikante Unterschiede im Futteraufnahmeverhalten bei allen Katern, bis auf 2, bei denen bereits vor Untersuchungsbeginn eine sehr gute Futteraufnahme beobachtet werden konnte, nachgewiesen werden.

Durch die Behandlung veränderte sich das Sexualverhalten erkennbar. Bis zum 16. Tag post implantationem konnte ein Anstieg der Libido und dem Paarungsverhalten der Kater beobachtet werden, danach nahm das Sexualverhalten langsam ab. Im weiteren Verlauf waren die Kater nicht mehr an rolligen Katzen interessiert und zeigten keine Deckversuche. 10 Wochen nach der Behandlung wurde kein Harnmarkieren mehr beobachtet. Zudem waren alle Tiere sehr anhänglich und suchten Kontakt zum Mensch. Drei Kater versuchten in Woche 29 bis 30 eine rollige Katze zu decken, der Deckakt wurde jedoch nicht beendet.

Die verhornten Penisstacheln verschwanden bei allen Katern nach durchschnittlich 9,4 Wochen.

Am 20. Tag konnte ein Kater noch einmal erfolgreich eine Katze decken, was in einer Trächtigkeit resultierte. Bei diesem Kater wurden am selben Tag erstmalig Testosteronwerte unterhalb 0,1 ng/ml gemessen, sodass zu diesem Zeitpunkt noch nicht von einer Unfruchtbarkeit ausgegangen werden konnte. Die mittlere Dauer der Spermatogenese beim Kater beträgt 46,8 Tage und ein Sistieren kann erst nach Abfall der Testosteronwerte unter 0,1 ng/ml erwartet werden (GODINHO und FRANÇA, 2003).

Zusätzlich deckte ein weiterer Kater eine Katze in der 8. Woche. Seine Testosteronkonzentrationen waren zu diesem Zeitpunkt bereits unter die Grenze von 0,1 ng/ml gefallen. In der Vaginalzytologie der Katze konnten zwar Spermien nachgewiesen werden, dieser Deckakt resultierte allerdings nicht in einer Gravidität.

Für die Applikation des Implantates war keine Sedation oder Anästhesie erforderlich und es traten keine lokalen Entzündungsanzeichen oder sonstige negative Effekte auf.

Von GOERICHKE-PESCH (2010) liegt eine Fallserie von 4 Katern vor, denen Profact® (6,3 mg Buserelinacetat) als slow-release-GnRH-Agonist-Implantat verabreicht wurde. Das Implantat erwies sich ebenfalls als wirksam. Die Vorstellungsgründe der Tiere waren Hy-

persexualität und Harnmarkieren in der Wohnung. Eine chirurgische Kastration sollte wegen eines erhöhten Narkoserisikos nicht durchgeführt werden. Innerhalb der durchschnittlichen Wirkdauer von 6 Monaten stellten alle Tiere die unerwünschten Verhaltensweisen ein und zeigten das Verhalten chirurgisch kastrierter Kater. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Laut Angaben eines Besitzers deckte ein Kater nach Verlust der Wirkung wieder erfolgreich.

Auch NOVOTNY et al. (2012) testeten das 4,7 mg Deslorelin-Implantat an 22 Katern. Das Implantat wurde seitlich subkutan am Schulterblatt injiziert. Die Tiere tolerierten die Behandlung gut und zeigten keine Abwehrreaktionen. Nach 4 Monaten wurden die Implantate wieder entfernt. Es wurden im Laufe der Untersuchung Ejakulate gewonnen, Testosteronkonzentrationen und Hodengröße bestimmt. In Abstand von 2 Wochen wurden einige Kater während des Untersuchungszeitraumes kastriert und das Gewebe histologisch untersucht. Auch hier führte der Einsatz des Implantates innerhalb der 4 Monate zum Absinken der Testosteronwerte, zu einer Verkleinerung der Hoden und zu einer Unterdrückung der Spermatogenese. Alle Effekte waren, nach Entfernung des Implantates, bei den unkastrierten Tieren reversibel, wobei das Einsetzen der Wirkung durchaus von Tier zu Tier variabel war.

Eine Folgestudie bezüglich des Wiederkehrens eines normalen Geschlechtsverhaltens und Fortpflanzungsfähigkeit beim Kater führten GOERICKE-PESCH et al. (2014) durch. Sieben Europäisch-Kurzhaar-Kater erhielten ein 4,7 mg Deslorelin-Implantat. Untersucht wurden Testosteron-Konzentrationen, Hodengröße, das Vorhandensein der Penisstacheln und das Deckverhalten der Kater. Nach $88,7 \pm 12,4$ Wochen zeigten die Kater einen Geschlechtstrieb, ein normales Deckverhalten trat später auf. Erst 7 - 42 Wochen nachdem Testosteron oberhalb von 0,1ng/ml gemessen werden konnte, resultierte der Deckakt auch in einer Trächtigkeit.

Das Implantat wurde in den letzten Jahren mehrfach getestet und stellt auch für den Kater eine sichere, reversible Methode zur Unterdrückung der Fortpflanzung dar (GOERICKE-PESCH, 2010; GOERICKE-PESCH et al., 2011; GOERICKE-PESCH et al., 2014; GOERICKE-PESCH et al., 2010; GOERICKE-PESCH et al., 2014).

2.4.3 Eber

Alternativen zur chirurgischen Kastration männlicher Ferkel sind ein aktuelles Thema. Der Verbraucher wünscht heutzutage vermehrt Fleisch von Tieren, die keine Schmerzen, Leiden und Schäden erfahren haben (FREDRIKSEN et al., 2011). Als eine effektive Alternative zur chirurgischen Entfernung der Hoden beim männlichen Ferkel hat sich die Impfung gegen GnRH erwiesen (DUNSHEA et al., 2001; EINARSSON et al., 2009; EINARSSON et al., 2011; FUCHS et al., 2009; ZAMARATSKAIA et al., 2008).

Als weitere Möglichkeit zur Ausschaltung des unerwünschten Ebergeruches im Fleisch ist die Downregulation der endokrinen Hodenfunktion durch den Einsatz von slow-release-GnRH-Implantaten beim männlichen Schwein erprobt worden. In einer Untersuchung von KAUFFOLD et al. (2010) wurde der GnRH-Agonist Suprelorin® (Deslorelin 4,7 mg) an 12 Ebern getestet. 4 Eber wurden bereits mit dem Alter von 4 Tagen chirurgisch kastriert (Gruppe 1). 5 weitere Tiere wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und bekamen im Alter von 5 Wochen das GnRH-Implantat Suprelorin® intramuskulär in den Nacken appliziert (Gruppe 2). Die verbliebenen 3 Eber wurden als Kontrollgruppe gehalten (Gruppe 3). Nach einer Lebenszeit von 27 Wochen wurden 2 der 3 Kontrolltiere chirurgisch in Vollnarkose kastriert. 4 Eber mit Suprelorin®-Implantat wurden im Alter von 28 Wochen euthanasiert, ein Tier wurde nach 35 Wochen in Vollnarkose chirurgisch kastriert. Alle Eber aus Gruppe 1 wurden im Alter von 28 Wochen der Schlachtung zugeführt. Untersucht wurde in dieser Zeit der allgemeine Gesundheitszustand der Tiere, die Hoden wurden vermessen und in den ersten 14 Tagen nach Implantation auf Entzündungsanzeichen an der Implantationsstelle geachtet. Die Eber aus Gruppe 2 und 3 wurden ab Woche 19 an ein Phantom trainiert und an die manuelle Absamung gewöhnt. Bei den Ebern, die sich auf diese Weise absamen ließen, wurden 3 Ejakulate gewonnen und einer spermatologischen Untersuchung unterzogen. Bestimmt wurden die Konzentrationen von Testosteron, 17- β -Estradiol, Estron und Estronsulfat aus venösen Blutproben. Die Hoden der euthanasierten Tiere und die der kastrierten Tiere wurden histologisch untersucht.

Während der Untersuchungsperiode verdreifachte sich die Hodengröße der Eber aus Gruppe 3, während das Hodenwachstum bei 4 von 5 Tieren mit Suprelorin-Implantat nur gering war. Bei einem Eber mit Implantat war das Hodenwachstum nur bis zur 17. Lebenswoche unterdrückt. Ab diesem Zeitpunkt konnte dann ein Wachstum des Hodens gemessen werden und die Hoden erreichten zum Ende der Studie Werte eines Ebers aus der Kontrollgruppe. Ejakulate konnten von allen Ebern aus Gruppe 3 gewonnen werden,

jedoch ließ sich nur ein Tier aus Gruppe 2 auf das Phantom trainieren und absamen. Es handelte sich um das gleiche Tier, bei welchem ab der 17. Lebenswoche eine Zunahme im Hodenwachstum zu verzeichnen war. Zur Verfolgung der Entwicklung der Spermaparameter wurde das Tier bis zu 34. Lebenswoche regelmäßig abgesamt. In den ersten beiden Ejakulaten konnten keine Spermien gefunden werden. Im 3. Ejakulat befand sich bereits eine geringe Anzahl von Spermien und bis zu Woche 34 konnte ein Ejakulat mit fast normaler Qualität gewonnen werden. Die Konzentrationen von Testosteron, Estron und Estronsulfat lagen bei allen chirurgisch kastrierten Ebern aus Gruppe 1 unterhalb der Nachweisgrenze, nur die 17- β -Estradiol-Konzentration lag geringfügig darüber. Ähnliche Hormonprofile wiesen 4 Tiere aus Gruppe 2 auf. Der bereits oben erwähnte Eber hatte Testosteronwerte oberhalb derer von nicht kastrierten Ebern, während sich die anderen Hormonkonzentrationen nicht unterschieden. In der Histologie wurde ein Arretieren der Spermatogenese auf Stufe der Spermatogonien bei 4 Tieren aus Gruppe 2 nachgewiesen. Bei dem Eber mit dem vorzeitigen Hodenwachstum und den Tieren aus Gruppe 3 konnten alle Stadien der Spermatogenese gefunden werden. Insgesamt waren alle Tiere während des gesamten Untersuchungszeitraumes bei ungestörtem Allgemeinbefinden und an der Implantationsstelle konnten sowohl beim lebenden Tier als auch bei der Untersuchung des Schlachtkörpers keinerlei negative Auswirkungen festgestellt werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Behandlung bei 4 von 5 Tieren in einer Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit resultiert. Die Effekte sind vergleichbar mit denen bei Rüden. Bei einem Eber konnte ein Einsetzen der Hodenfunktion im Untersuchungszeitraum nachgewiesen werden, was zeigt, dass auch beim Eber die erreichten Effekte reversibel sind. Der vorzeitige Beginn der normalen Spermatogenese bei einem Eber lässt sich auf eine individuelle Empfindlichkeit jedes einzelnen Tieres zurückführen. Solche Effekte konnten auch bei den Untersuchungen hinsichtlich der Wirksamkeit von GnRH-Vaccinen gemacht werden (CLAUS et al., 2008). Auch hier zeigte sich eine individuelle Empfindlichkeit der Eber auf die Impfung und ein unterschiedliches Wiederaufnehmen der endokrinen Funktionen in einem breiten Zeitrahmen nach der Impfung.

XUE et al. (1994) untersuchten an 32 Ebern die Auswirkungen einer Behandlung mit einem GnRH-Agonisten, in diesem Fall 200 μ g bzw. 50 μ g Leuprolid-Acetat, auf die Blutkonzentrationen von LH und Testosteron sowie die Gewebekonzentration von Stoffen, die für den Ebergeruch verantwortlich sind. Die Eber in der Versuchsgruppe waren zu Beginn der Studie 8 Monate alt. Es konnte nach einem initialen Anstieg der Testosteron- und LH-Konzentrationen ein rapider Abfall unterhalb der Anfangswerte gemessen werden. Die

Konzentrationen von Androstenon und Skatol erniedrigten sich während der Behandlung, die Hodengrößen reduzierten sich ebenfalls. XUE et al. (1994) kommen zu dem Schluss, dass sich durch die Behandlung mit einem langwirksamen GnRH-Analogen die Reproduktionsfähigkeit beim geschlechtsreifen Eber unterdrücken lässt. Aufgefallen ist, dass hier die Abnahme der Hodengröße abhängig von der Menge des applizierten Wirkstoffes war. Je größer die Dosis, umso mehr reduzierte sich das Hodengewicht und die Hodengröße in Relation zum Körpergewicht. Zudem erkennen XUE et al. (1994) Unterschiede in den Hormonverläufen nach Behandlung mit 200 µg bzw. 50 µg Leuprolid-Acetat im Vergleich zu einer früheren Studie von ALMOND et al. (1992). Sie untersuchten den Effekt einer dauerhaften Behandlung mit einem GnRH-Agonist auf die Serumkonzentrationen von LH und Testosteron beim adulten Eber. In dieser Studie wurde mit 2 mg Goserelin pro Tier gearbeitet, XUE et al. (1994) verwendeten 200 µg bzw. 50 µg Leuprolid-Acetat in einer Depotformulierung pro kg Körpergewicht und berichten von einem schnellen, initialen Anstieg und einem Abfall der Testosteron-Konzentrationen zwischen dem 5. und 8. Tag nach der Behandlung. ALMOND et al. (1992) verzeichneten den Abfall der Testosteron-Konzentration nicht vor dem 8. Tag. Diese Ergebnisse lassen sich entweder auf die unterschiedlichen Wirkstoffe zurückführen, oder auf eine dosisabhängige Wirkung. Bei XUE et al. (1994) trat der Abfall der Hormonkonzentration bei den Ebern, die mit einer geringeren Dosis behandelt worden waren, später ein.

Die Auswirkungen einer Depot-Formulierung eines GnRH-Agonisten auf die Schlachtkörperqualität, Fleischzusammensetzung, die Konzentration von Androstenon, LH, Estradiol und Testosteron wurden von SCHNEIDER et al. (1998) untersucht. Hier wurde eine Depot-Formulierung von 7,5 mg Triptorelin an 38 Ebern erprobt. Im Alter von 135 Tagen erhielten 18 Tiere eine intramuskuläre Injektion des Präparates, welches eine Freisetzung des Peptides über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen verspricht. Die Kontrollgruppe erhielt eine Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung an gleicher Stelle zum gleichen Zeitpunkt. Gemessen wurden die Größe der Hoden und das Körpergewicht. Blutproben wurden nach einem bestimmten Schema entnommen: 7 Tage und eine Stunde vor Behandlung und 3 Stunden, 6 Stunden, 24 Stunden, 3 Tage, 7 Tage, 14 Tage, 21 Tage und 28 Tage nach der Behandlung. Bestimmt wurden hieraus die Konzentrationen von 17-β-Estradiol, Testosteron und LH. Es wurden einen Tag vor Injektion und 6 und 27 Tage nach der Behandlung 3 Biopsien aus dem Rückenfett und dem Musculus longissimus dorsi entnommen und in den Gewebestücken die Androstenonkonzentration ermittelt. Zudem wurden die Proben zur histologischen Untersuchung verarbeitet. Die Eber wurden 30 Tage

nach der Triptorelin-Injektion der Schlachtung zugeführt und es fand nach der Tötung der Tiere eine standardmäßige Beurteilung der Schlachtkörper statt. Mithilfe der Kochprobe konnte der Geruch des Fleisches beurteilt werden.

Bei der Entwicklung des Körpergewichtes konnte zwischen Gruppe 1 und 2 kein Unterschied festgestellt werden. Im Untersuchungszeitraum zwischen Injektion und Schlachtung der Tiere verkleinerte sich der Hoden der Tiere aus Gruppe 1 im Vergleich zu den Ebern aus Gruppe 2 signifikant. Die Hormonprofile der Eber aus Gruppe 1 zeigten einen charakteristischen Verlauf. Die Triptorelin-Injektion verursachte einen initialen Anstieg aller Hormonwerte im Vergleich zu den Konzentrationen vor der Behandlung und zu den Kontrolltieren. Bereits 7 Tage nach der Injektion lagen diese Werte unterhalb derer der Kontrolltiere und zeigten bis Tag 28 keinen Anstieg. Die Hormonverläufe waren vergleichbar zu denen die KAUFFOLD et al. (2010), XUE et al. (1994) und ALMOND et al. (1992) darstellen konnten. Der Androstenonwert der behandelten Tiere lag unterhalb von 0,5 µg/g, welche als Grenze für den Ebergeruch im Fleisch angenommen wird. Bei der sensorischen Untersuchung des Fleisches wurde eine deutliche Reduktion des Ebergeruches und keinerlei negative Auswirkung auf die Schlachtkörperqualität dokumentiert.

Die Feststellung, dass LH zu jeder Zeit, wenn auch in geringen Konzentrationen, im Blut gemessen werden konnte, lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass die LH-Freisetzung aus der Hypophyse nicht nur GnRH-abhängig ist (SCHNEIDER et al., 1998). Durch die Behandlung mit einem GnRH-Agonisten wird eine Downregulation der endokrinen Funktion durch Internalisierung der entsprechenden Rezeptoren erwartet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Behandlung mit potenten GnRH-Analoga eine gute Alternative zur konventionellen Ferkelkastration darstellt. Auf diesem Wege lässt sich eine Reduktion des unerwünschten Ebergeruches erzielen, ohne signifikante Veränderung im Schlachtkörper und der Muskelstruktur.

Die histologischen Veränderungen des Hodengewebes nach Behandlung mit slow-release-GnRH-Implantaten untersuchten KOPERA et al. (2008). Ein Ziel war es, die Beeinflussung der Rezeptoranzahl unter Deslorelin-Behandlung darzustellen. Vermutet wird, dass die Anzahl der verfügbaren Androgen-Rezeptoren androgenkonzentrationsabhängig ist. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob durch die Downregulation auch eine Beeinflussung der LH-Rezeptoren (LHR) und der 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3β-HSD) stattfindet. Es wurde mit einem 4,7 mg Deslorelin-Implantat gearbeitet. Die Versuchsgruppe umfasste 9 Eber, die in 3 Gruppen eingeteilt wurden. Die Tiere aus Gruppe 1 und 2

erhielten jeweils zu unterschiedlichen Zeiten, am 91. und am 147. Lebenstag, das GnRH-Implantat. Gruppe 3 stellte die Kontrollgruppe dar. Am 175. Lebenstag wurden alle Eber geschlachtet. Die behandelten Tiere wurden somit nach 28 Tagen bzw. nach 84 Tagen post implantationem getötet und deren Hoden der weiteren Untersuchung zugeführt.

Festgestellt wurden ein höheres Gewicht und größere Ausmaße der Hoden von Ebern der Kontrollgruppe im Vergleich zu denen aus Gruppe 1 und 2. Durch die histologische Untersuchung konnte bei den Kontrolltieren eine ungestörte Spermatogenese dargestellt werden, während bei Ebern aus Gruppe 1 und 2 die Untersuchung eine deutliche Veränderung des histologischen Schnittbildes des Gewebes ergab. Der Grad der Veränderung war abhängig vom Zeitpunkt der Implantation. Bei der sich anschließenden immunohistochemischen Untersuchung wurde bei Ebern nach 28 Tagen Deslorelin-Behandlung der Androgen-Rezeptor nur noch in kleinen Mengen in Sertoli-Zellen nachgewiesen, nach 84 Tagen Behandlung in keiner Zellpopulation mehr. Ähnliches zeigt sich bei der Untersuchung der LHR und 3β -HSD. Nach 28 Tagen Deslorelin-Behandlung konnte bereits eine Verringerung in der Darstellbarkeit des Rezeptors und des Enzyms dargelegt werden, nach 84 Tagen Deslorelin-Behandlung gelang die Darstellung nicht mehr.

In der Blutuntersuchung konnte bei beiden Testgruppen eine signifikant niedrigere Testosteronkonzentration gemessen werden als bei Tieren der Gruppe 3, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit GnRH-Implantat.

Übereinstimmend zu MCLACHLAN et al. (1994) konnte in dieser Studie belegt werden, dass der Abfall des Testosteronspiegels die primäre Ursache für die negative Beeinflussung der Spermatogenese darstellt. Zudem sind die histologischen Veränderungen des Hodengewebes abhängig vom Zeitpunkt der Implantation, und damit von der Wirkdauer des GnRH-Implantates. Die histologischen Veränderungen zeigen sich besonders im Interstitium des testikulären Gewebes. Dieses war insgesamt nur schwach entwickelt und bestand vor allem aus Bindegewebe. MUFFLY et al. (1994) beschrieben bei der Ratte, dass unter Androgenmangel die Spermatogenese nicht über das Stadium der runden Spermatiden voranschreitet. Diese Beobachtungen decken sich mit denen von KOPERA et al. (2008). Die histologischen Veränderungen lassen sich wahrscheinlich auf den Androgenentzug zurückführen, es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Wirkstoff Deslorelin einen direkten Effekt auf die Hodenzellen ausübt.

In einer Folgeuntersuchung von KOPERA et al. (2009) wurde zusätzlich der Effekt von Deslorelin auf die Lokalisation und das Vorkommen des Androgen-Rezeptors im Neben-

hoden des Ebers beschrieben. Unter Einfluss des GnRH-Agonisten konnte anhand einer immunohistochemischen Untersuchung das Vorkommen des Androgen-Rezeptors in den unterschiedlichen Zelltypen im Nebenhoden dargestellt werden. Bei den Kontrolltieren wurden Androgen-Rezeptor-positive Zellen in allen 3 Nebenhodensegmenten sowohl in den Haupt- als auch in den Basalzellen gefunden. Nach 28 Tagen Deslorelin-Behandlung konnte der Androgen-Rezeptor noch in den Hauptzellen dargestellt werden, die Basalzellen zeigten keine Anfärbbarkeit und nach 84 Tagen wurde der Rezeptor in keiner Zellpopulation mehr nachgewiesen.

SINCLAIR et al. (2001) untersuchten den Einfluss des GnRH-Agonisten Lupron auf die testikuläre Entwicklung beim männlichen Ferkel.

Beurteilt werden sollte der Effekt einer frühen postnatalen Behandlung des männlichen Ferkels auf die Testosteron- und Androstenonkonzentration in Plasma, Fettgewebe und in den Speicheldrüsen. Der gesamte Versuch bestand aus 3 Teilen. Teil 1 beinhaltete 45 Ferkel im Alter von 7 Tagen, welche Lupron als Depotformulierung in unterschiedlichen Dosierungen verabreicht bekamen. Teil 2 setzte sich aus 20 Ferkeln im Alter von 7 Tagen zusammen. Diese erhielten bis zum 35. Lebenstag täglich eine Lupron-Injektion. In Teil 3 wurden insgesamt 100 Ferkel untersucht, die anhand ihres Alters zum Zeitpunkt der Schlachtung in Untergruppen aufgeteilt wurden und ebenfalls bis zum 35. Tag eine Lupron-Injektion erhielten.

Im 1. Teil der Versuchsreihe wiesen die Tiere aus der Kontrollgruppe einen kurzen initialen Peak der Testosteronwerte mit einem Alter von 21 Tagen auf. Bei den Ferkeln, die mit Lupron behandelt wurden blieb dieser Anstieg aus und die Testosteronwerte blieben konstant niedrig bis zum 28. Lebenstag. Im Anschluss stiegen die Testosteronkonzentrationen über die Vergleichswerte der Kontrollgruppe an. Ab dem 84. Lebenstag stiegen bei den Tieren aus beiden Gruppen die Testosteronkonzentrationen rapide bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes am 164. Lebenstag an. Ein 2. Peak wurde an Tag 56, sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei der Lupron-Testgruppe, gemessen. Die Hodenentwicklung wurde durch die Behandlung mit Lupron initial unterdrückt, am 84. Tag konnten jedoch keine Unterschiede mehr in der Größe ausgemacht werden. Der Gehalt der Speicheldrüsen an Androstenon wies bei allen Tieren keine Unterschiede auf, auch bei den täglichen Zunahmen konnten durch die Behandlung mit dem GnRH-Agonisten keine Effekte erzielt werden.

Im 2. Teil wurde der zu erwartende Anstieg der Testosteronkonzentration zwischen dem 14. und dem 28. Lebenstag durch die Behandlung mit Lupron bis zum 42. Lebenstag unterdrückt. Auch hier unterschieden sich ab dem 42. Lebenstag bis zum Ende der Studie die Hormonkonzentrationen beider Gruppen nicht mehr. Die Androstenonkonzentration korrelierte mit der Testosteronkonzentration und es konnte hier ebenso durch die Behandlung mit Lupron eine Suppression erreicht werden. Nach Beendigung der Behandlung stiegen Testosteron- und Androstenonkonzentrationen auf die Vergleichswerte der Kontrollgruppe an. Ab dem 140. Lebenstag kam es bei beiden Gruppen zu einer deutlichen Zunahme des Androstenongehaltes. Die Hodengewichte zum Zeitpunkt der Schlachtung wiesen keine signifikanten Unterschiede bei beiden Gruppen auf. Die gemessenen Hormonkonzentrationen in Teil 3 unterschieden sich nicht von denen, welche bereits in Teil 1 und 2 festgestellt werden konnten.

SINCLAIR et al. (2001) kamen zu dem Schluss, dass sich der Androstenon-Gehalt im Plasma und im Gewebe in der Entwicklung juveniler Schweine wie der Gehalt anderer testikulärer Steroidhormone verhält und damit mit den Testosteronkonzentrationen korreliert. Weiter wurde gezeigt, dass die Behandlung mit einem GnRH-Analogen, durch wiederholte Injektionen oder durch Injektion einer Depot-Formulierung, zu einer Unterdrückung der Hodenentwicklung führt und damit auch zu einer Unterdrückung der Steroidhormonsynthese. Nach dem Ende der Behandlung erreichten die behandelten Tiere in allen Parametern wieder alle Werte der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit beim adulten Eber und der Beginn der Pubertät beim Ferkel durch slow-release-GnRH-Agonisten prinzipiell möglich ist und eine Alternative zu konventionellen Verfahren zur Ausschaltung des unerwünschten Ebergeruches darstellt. Fragen zur effektivsten Dosis pro Tier und zum genauen Behandlungszeitpunkt beim Ferkel sind jedoch noch offen.

2.4.4 Hengst

SIEME et al. (2004) untersuchten den Einfluss von GnRH-Agonisten auf Libido und Spermaqualität außerhalb der Zuchtsaison. Zur Verfügung standen 12 fertile Hengste, die in 2 Gruppen unterteilt worden waren. Gruppe 1 erhielt zweimal täglich eine Dosis von 50 µg Buserelin intramuskulär appliziert, Gruppe 2 eine Placeboinjektion. Der Behandlungszeitraum erstreckte sich über 6 Wochen. Dokumentiert wurden die Spermaparameter direkt nach Absamung durch eine computergestützte Analyse. Zudem wurde Tiefgefriersperma hergestellt und die Qualität nach dem Auftauen beurteilt. Um den Geschlechtstrieb zu bewerten wurde das Verhalten der Hengste, die Anzahl der Aufsprünge auf das Phantom und die Zeitspanne bis zur Ejakulation anhand einer Skala von 1 bis 4 bewertet. SIEME et al. (2004) stellten fest, dass die Behandlung mit dem GnRH-Agonisten die Libido der Hengste verbesserte, die Zeitspanne bis zur Ejakulation verkürzte sich. Außerdem verbesserte sich die Spermaqualität im Nativsperma und im Tiefgefriersperma nach dem Auftauen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass außerhalb der Zuchtsaison eine Behandlung mit GnRH-Agonisten einen positiven Effekt auf die Fortpflanzungsfähigkeit beim Hengst ausübt.

JOHNSON et al. (2003) beschrieben den Effekt eines Deslorelin-Implantates bei Hengsten, Stuten und Wallachen im Zeitraum Juni und Juli. Insgesamt 9 Hengste wurden in 2 Gruppen unterteilt, wobei 5 Hengste ein Deslorelin-Implantat und 4 Hengste eine Placeboinjektion subkutan seitlich am Hals appliziert bekamen. Begonnen wurde mit dem Sammeln der Blutproben zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von LH, FSH und Testosteron 5 Tage vor Implantation bis 13 Tage danach. Nach einem initialen Anstieg von LH und FSH innerhalb der ersten Stunden nach Implantation, sanken beide Konzentrationen unterhalb der Werte der Kontrollgruppe ab und blieben konstant bis zum Ende der Untersuchung am 13. Tag auf niedrigem Niveau. Die Testosteronkonzentration zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die von FSH und LH, jedoch sanken die Testosteronkonzentrationen erst am 12. und 13. Tag unter die Werte der Kontrollgruppe. Insgesamt kam man zu dem Ergebnis, dass das Deslorelin-Implantat zu einer Downregulation von LH und FSH, und etwas verzögert der Testosteronkonzentration führt.

Den Einfluss eines GnRH-Agonisten auf die Reproduktionsfähigkeit beim Pferd untersuchten MONTOVAN et al. (1990). Die Hengste in der Versuchsgruppe erhielten einen GnRH-Agonisten nach einem bestimmten Protokoll: täglich 12,5 mg des Wirkstoffes Des-Gly-D-Try-Pro-Ethylamide-LHRH 5 Tage lang, 25 mg für 10 Tage und 50 mg für 15 Tage. Unter-

sucht wurden die Parameter Spermaqualität und die Libido des Hengstes. Bei der Samengewinnung wurden das Verhalten des Hengstes und die Zeitspanne vom ersten Sichtkontakt zwischen Hengst und Animierstute bis zur Ejakulation bewertet und es wurden Blutproben zur Bestimmung von LH und Testosteron entnommen. Innerhalb der 30 Tage konnte kein negativer Einfluss der Behandlung mit dem GnRH-Agonisten auf das Sexualverhalten oder die Spermaqualität der Hengste festgestellt werden. Nach einem initialen Anstieg der Testosteronwerte sanken diese innerhalb von 4 Tagen wieder auf Werte vor der Behandlung zurück. Die LH-Werte blieben relativ konstant unter der Behandlung. Bei einem Hengst sanken die Testosteronkonzentrationen während des Beobachtungszeitraumes und stiegen nach der Behandlung wieder an. Die Autoren halten es deshalb für möglich, dass eine längere Behandlung mit einem GnRH-Agonisten die Testosteronproduktion hemmen und dadurch die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen könnte. Insgesamt wurde festgestellt, dass ein GnRH-Agonist keine geeignete Methode zur Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit beim Hengst darstellt. BRINSKO et al. (1998) untersuchten die Wirkung einer langandauernden pulsatischen Behandlung mit GnRH. 15 Hengste wurden in 3 Versuchsgruppen eingeteilt. Gruppe 1 diente als Kontrollgruppe, Gruppe 2 erhielt alle 2 Stunden 75 Tage lang 50 µg GnRH und Gruppe 3 erhielt alle 2 Stunden 75 Tage lang 250 µg GnRH als subkutane Injektion. In regelmäßigen Abständen wurden die Hengste abgesamt und eine Spermauntersuchung durchgeführt. Zu bestimmten Zeiten wurde außerdem die Länge der Hoden vermessen und Blutproben zur Bestimmung von LH, FSH und Testosteron entnommen. Die Länge der Hoden veränderte sich bei keinem der Tiere aus Gruppe 2 und 3. Auch die Menge des Spermas und dessen Qualität änderten sich nicht. Die Konzentrationen von LH, FSH und Testosteron verringerten sich bei den Tieren aus Gruppe 2 und 3 unter der Behandlung nicht. BRINSKO et al. (1998) konnten keinerlei suppressiven Effekt auf die Reproduktionsfähigkeit einer Langzeitbehandlung mit einem GnRH-Präparat nachweisen. Eine ähnliche Studie führten BLUE et al. (1991) durch. Hier wurde der Effekt einer pulsatischen gegenüber einer kontinuierlichen Behandlung mit GnRH auf die Reproduktionsleistung beim Hengst untersucht. Hierbei wurde gesunden geschlechtsreifen Hengsten entweder im Abstand von 2 Stunden 10 µg GnRH subkutan oder die gleiche Menge als kontinuierliche Infusion verabreicht. Des Weiteren erhielten 9 Hengste, welche in ihrer Reproduktionsfähigkeit eingeschränkt waren, die pulsatile Behandlung mit GnRH. Die Hormonverläufe von LH und Testosteron, die Hodengröße und die Spermaparameter wurden dokumentiert. Durch das Behandlungsregime mit pulsatischer Applikation konnte bei den gesunden Hengsten ein signifikanter Anstieg in der LH-

Konzentration erreicht werden. Ein geringfügiger Effekt konnte ebenso bei den vermindert fruchtbaren Hengsten erreicht werden, jedoch war hier der LH-Anstieg nicht signifikant. Sowohl bei Hengsten aus der Kontrollgruppe als auch bei den Tieren, welche mit einer kontinuierlichen GnRH-Infusion behandelt wurden, konnte kein LH-Anstieg verzeichnet werden. Bei keinem Behandlungsprotokoll wurde ein signifikanter Anstieg der Testosteronkonzentration im Plasma gemessen, die Hodengröße und die Spermaqualität änderten sich nicht. Obwohl die pulsatile Applikation von GnRH die LH- und damit auch die Testosteronkonzentration erhöht, konnte in dieser Studie kein Effekt auf Hodengröße und Spermaqualität beim Hengst erreicht werden.

BOYLE et al. (1991) untersuchten die Wirkung einer Langzeitbehandlung mit Buserelin von Hengsten in einem dreigliedrigen Versuchsaufbau. In Experiment 1 wurden 9 Hengste in 3 Gruppen eingeteilt. Die Tiere aus Gruppe 1 und 2 wurden mit 240 µg oder 60 µg Buserelin pro Tag behandelt. Der Wirkstoff wurde über Minipumpen subkutan verabreicht. Den Tieren aus Gruppe 3 wurde ein slow-release-Implantat subkutan appliziert, welches 30–50 µg Buserelin pro Tag freisetzt. Blutproben zur Bestimmung von LH, FSH und Testosteron wurden in regelmäßigen Abständen entnommen. Zunächst war ein Anstieg der Konzentrationen von LH, FSH und Testosteron nach Einsetzen der Minipumpe oder des Implantates zu verzeichnen. Die Hormonspiegel blieben dann über einen Zeitraum von 3 bis 10 Tagen erhöht und sanken dann wieder auf normale Werte oder sogar darunter.

In dem 2. Experiment erhielten 4 Ponyhengste viermal im Abstand von 5 Tagen ein slow-release-Implantat, welches täglich 120 µg Buserelin für einen Zeitraum von 28 Tagen abgab. Nach einem initialen Anstieg von LH und FSH als Reaktion auf das 1. Implantat sanken die Werte wieder, erreichten Normal- oder sogar niedrigere Werte und stiegen trotz erneuter Stimulation durch die folgenden Implantate nicht wieder an.

Ein dritter Versuch diente dazu, den Effekt auf die Libido und die Spermatogenese zu untersuchen. 3 Ponyhengste erhielten über einen Zeitraum von 12 Monaten im Abstand von 2 bis 5 Wochen das oben beschriebene slow-release-Buserelin-Implantat subkutan appliziert. Zur Verfolgung der Hormonverläufe von LH, FSH, Testosteron und Östronsulfat wurden wöchentlich Serumproben entnommen. Nach Absamung der Hengste erfolgte regelmäßig eine Spermauntersuchung. Alle Hormonkonzentrationen lagen in der Versuchsgruppe unterhalb derer der Kontrollgruppe. Zusätzlich verringerten sich die Ejakulatmenge und die Gesamtspermienzahl auf bis zu 50 % des Ursprungswertes. 7 Monate nach Einsetzen des letzten Implantates erreichten diese Parameter wieder die Werte vor der Be-

handlung. Es konnten keine negativen Effekte auf Libido oder andere Spermaparameter während des Behandlungszeitraumes festgestellt werden.

Bei vielen Spezies bewirkt die kontinuierliche Behandlung mit hohen Dosen eines GnRH-Agonisten bzw. eines slow-release GnRH-Implantates nach einer initialen Stimulation eine Downregulation der Fortpflanzungsfähigkeit. Jedoch sind in der Literatur deutliche Speziesunterschiede dokumentiert (STOUT und COLENBRANDER, 2004). Hengste scheinen unempfindlich gegenüber einer Behandlung mit GnRH-Agonisten zu sein (BRINSKO et al., 1998). So reichen die beobachteten Effekte von einer vorübergehenden Stimulation gefolgt von einer geringgradigen Unterdrückung der Sekretion von LH, FSH und Testosteron (BOYLE et al., 1991; MONTOVAN et al., 1990) bis hin zu einer besseren Libido und Spermaqualität bei Behandlung außerhalb der normalen Reproduktionssaison (SIEME et al., 2004). STOUT und COLENBRANDER (2004) kommen zu dem Schluss, dass der Einsatz von GnRH-Agonisten beim Hengst keine sichere Alternative zur Ausschaltung der Fortpflanzungsfähigkeit darstellt.

Einen Fallbericht mit Einsatz eines 4,7 mg Deslorelin-Implantates liefern SCHONERT et al. (2012). Bei dem Hengst handelte es sich um einen dreijährigen Araber-Mischling mit extremen Hengstverhalten. Nach einer initialen Verstärkung des unerwünschten Verhaltens konnte eine deutliche Reduktion des geschlechtstypischen Verhaltens ab Tag 15 nach Behandlung beobachtet werden. Auf Wunsch der Besitzer wurde der Hengst 52 Tage nach Applikation chirurgisch kastriert und die Hoden histologisch untersucht. Vor Kastration wurden regelmäßig Blutproben zur Bestimmung des Gehaltes an Testosteron, 17- β -Estradiol, Estronsulfat, LH und FSH entnommen und die Hoden vermessen. LH- und FSH-Werte veränderten sich nicht während des Untersuchungszeitraumes, alle anderen gemessenen Hormonwerte sanken ab. Bei der histologischen Untersuchung konnte eine Reduktion der Spermatogenese nachgewiesen werden. Eine endgültige Aussage zur Wirkung des Wirkstoffes lässt sich aufgrund der kurzen Zeitdauer der Behandlung nicht treffen, jedoch sehen die Autoren die Möglichkeit, dass der Wirkstoff geeignet sein könnte, um ein extremes Hengstverhalten positiv zu beeinflussen.

2.4.5 Bulle

Die Wirkung von GnRH-Agonisten beim Bullen ist gekennzeichnet durch einen charakteristischen Anstieg von LH direkt nach der Applikation des gewählten Wirkstoffes. Danach folgt eine 2. Phase, bei der die LH-Konzentration absinkt. Zusätzlich kommt es zu einer Downregulation der GnRH-Rezeptoren und zu einer Desensibilisierung der Hypophyse gegenüber natürlichem GnRH. Nach einer Langzeitbehandlung mit GnRH-Agonisten findet keine pulsatile Freisetzung von LH mehr statt, es werden aber basale LH-Konzentrationen aufrechterhalten. Zudem ist die Anzahl der testikulären LH-Rezeptoren vermindert und es werden unter dem Einfluss von GnRH-Agonisten permanent erhöhte Testosteron-Konzentrationen gemessen.

JIMÉNEZ-SEVERIANO et al. (2007) verglichen den Unterschied zwischen Bulle und Schafbock hinsichtlich ihrer endokrinen Reaktionen bei den Testosteron-, FSH- und LH-Konzentrationen nach Stimulation durch einen GnRH-Agonisten und einen GnRH-Antagonisten. Zudem wurde die Ansprechbarkeit der Hypophyse im Versuchsablauf regelmäßig durch Injektionen mit physiologischem GnRH kontrolliert.

In vorangegangenen Untersuchungen wurden beim Bullen (D'OCCHIO und ASPDEN, 1996; JIMENEZ-SEVERIANO et al., 2003; MELSON et al., 1986; RONAYNE et al., 1993) und beim Schafbock (FRASER und LINCOLN, 1980; LINCOLN et al., 1986) nach Stimulation mit GnRH-Agonisten unterschiedliche Reaktionen der Hypophyse und damit bei den Testosteronkonzentrationen nachgewiesen. JIMÉNEZ-SEVERIANO et al. (2007) gingen deshalb grundsätzlich von unterschiedlichen endokrinen Verhaltensmustern beim Bullen und beim Schafbock aus.

Verwendet wurden jeweils 24 adulte Schafböcke und Bullen aus Rassekreuzungen. Die Schafe waren bei Beginn der Untersuchungen im Mittel 194 Tage alt, die Bullen im Mittel 352 Tage. Um den verschiedenen Saisonalitäten der Tierarten bei der Fortpflanzung Rechnung zu tragen, wurden die Messungen der jeweiligen Jahreszeit angepasst.

Der verwendete GnRH-Agonist war hier Azagly-Nafarelin, welcher in osmotischen Mini-Pumpen verabreicht wurde. Das Untersuchungsintervall betrug 28 Tage. Es wurden in regelmäßigen Zeitabständen Blutproben entnommen. Um die Ansprechbarkeit der Hypophyse zu überprüfen, erhielten die ausgewählten Testtiere an Tag 1, 10, 20, 30 und 40 in Relation zum Ende der Behandlungsphase und während des 28-tägigen Untersuchungs-

tervals mit dem GnRH-Agonisten eine Injektion mit physiologischem GnRH. Auch hier wurden in bestimmten Zeitabständen Blutproben entnommen.

Innerhalb der ersten 24 Stunden ergaben sich beim Bullen und beim Schafbock ähnliche Verhaltensmuster nach Applikation des GnRH-Agonisten. Bei beiden Tierarten stieg LH innerhalb der ersten 4 Stunden auf Maximalwerte an, die dann innerhalb der nächsten 20 Stunden wieder absanken, ohne allerdings die Ausgangswerte zu erreichen. Auch bei Testosteron und FSH konnte man bei beiden Tierarten einen initialen Peak der Konzentrationen beider Hormone innerhalb der ersten 2 bis 4 Stunden nach Stimulation messen. Bulle und Schafbock wiesen hier Unterschiede dahingehend auf, als dass beim Bullen innerhalb der ersten 24 Stunden wieder die Ausgangswerte erreicht wurden, beim Schafbock jedoch nicht.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung zeigten beide Tierarten eine erhöhte LH-Konzentration, welche beim Schaf auch ohne LH-Pulse ablief. Bei 5 von 8 Bullen konnten wenige LH-Pulse mit geringer Amplitude gemessen werden. Testosteron blieb bei beiden Tierarten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht, hier wurden bei beiden Tierarten wenige Pulse mit niedriger Frequenz gemessen. Die FSH-Konzentration wies bei den Schafböcken keinen Unterschied zur Kontrollgruppe auf, bei den untersuchten Bullen konnten sogar geringere Werte gemessen werden.

Die Überprüfung der Ansprechbarkeit der Hypophyse erfolgte anhand einer Stimulation mit natürlichem GnRH in ansteigenden Dosierungen an Tag 22, 24 und 26 in Bezug zu Beginn der Studie bis 40 Tage nach Ende der Behandlung mit dem GnRH-Agonisten. Unter Einfluss des GnRH-Agonisten reagierten die Tiere in keinem Fall mit einer Veränderung der Konzentrationen von LH, FSH oder Testosteron im peripheren Blut. Lediglich Testosteron stieg nach Stimulation an, unabhängig von der Dosierung von GnRH. Dieser Testosteronanstieg erfolgte, obwohl sich die LH-Konzentration nicht veränderte. Diese Beobachtungen lassen schlussfolgern, dass die Hypophyse unter dem Einfluss des GnRH-Agonisten desensibilisiert wurde. In der Phase nach dem Behandlungsintervall, kehrte diese Ansprechbarkeit auf exogen zugeführtes GnRH zurück.

JIMÉNEZ-SEVERIANO et al. (2007) konnten mit ihrer Studie beweisen, dass die erste Phase nach Applikation des GnRH-Agonisten hinsichtlich der Freisetzung von LH, FSH und Testosteron bei Bulle und Schafbock ähnlich verläuft. Allerdings ergeben sich Unterschiede während der Langzeitwirkung. Bullen weisen unter Behandlung permanent höhere LH-Spiegel auf als Schafböcke. Zudem ist die folgende Zunahme der Testosteron-

Konzentration größer als die bei Schafen. Diese länger anhaltende Freisetzung von Testosteron beim Bullen lässt sich auf die konstant erhöhten basalen LH-Werte zurückführen.

Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Behandlung mit einem GnRH-Agonisten bei Bullen und Schafböcken die endogenen LH-Pulse unterdrückt, die Hypophyse für exogenes GnRH desensibilisiert und die basalen LH- und Testosteron-Werte ansteigen. Das Ausmaß dieser beobachteten Effekte war jedoch bei Bullen deutlich stärker ausgeprägt.

Bei BERGFELD et al. (1996) wurde 13 Monate alten Bullen für 28 Tage ein Deslorelin-Implantat subkutan appliziert und die Hormonverläufe von LH und Testosteron verfolgt. Nach dem Ablauf der 28 Tage wurde die Ansprechbarkeit der Hypophyse durch die Gabe von GnRH überprüft. Es konnte ebenfalls ein initialer LH-Peak vermerkt werden, jedoch sanken hier die LH-Werte auf Ausgangswerte ab, nur Testosteron blieb nach der initialen Stimulation oberhalb dieser.

Nach 28 Tagen wurde das Deslorelin-Implantat entfernt und ausgewählte Tiere mit GnRH behandelt. Die ursprünglichen Kontrolltiere zeigten nach Stimulation mit GnRH einen Anstieg von LH und Testosteron im Blut. Die Bullen nach Deslorelin-Behandlung zeigten keinerlei Veränderung in den Blutkonzentrationen von LH und Testosteron. Somit konnten auch BERGFELD et al. (1996) wie auch D'OCCHIO und ASPDEN (1996) eine Desensibilisierung der Hypophyse darstellen.

Der initiale Anstieg von LH und das Zurückkehren auf basale Werte wurden von MELSON et al. (1986) und RONAYNE et al. (1993) beschrieben. Erhöhte Testosteron-Konzentrationen unter GnRH-Agonist-Einfluss konnten von RECHENBERG et al. (1986) beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung für erhöhte Testosteron-Konzentrationen trotz gleich bleibender LH-Werte lieferten MELSON et al. (1986). Sie stellen fest, dass sich zum einen die Zahl der LH-Rezeptoren am Hoden erhöhte und es zum anderen zu einer Downregulation der GnRH-Rezeptoren an der Hypophyse gekommen war, wodurch die sinkenden LH-Konzentrationen zustande kommen könnten.

BRAUN und SCHALLENBERGER (1994) untersuchten zusätzlich zu den Hormonprofilen post implantationem eines slow-release Deslorelin-Implantats die Spermatogenese beim adulten Bullen. Es zeigte sich der erwartete Anstieg von LH und Testosteron, jedoch vermerkten die Autoren in der weiteren Untersuchungsperiode ein Absinken unterhalb die basale LH-Konzentration. Testosteron blieb weiter erhöht. Es bestand kein grundsätzlicher

Unterschied in der Hormonsekretion als Reaktion auf unterschiedliche Dosierungen des GnRH-Analogons. Durch regelmäßig durchgeführte Spermauntersuchungen konnte kein Einfluss der GnRH-Agonist-Applikation auf die Spermaqualität nachgewiesen werden. Auch diese Ergebnisse stimmen mit den beobachteten Hormonverläufen aus früheren Untersuchungen überein (MELSON et al., 1986; RECHENBERG et al., 1986). BRAUN und SCHALLENBERGER (1994) kommen zu dem Schluss, dass der Einsatz von GnRH-Analoga beim Bullen nur sehr begrenzt von Nutzen sein kann.

Die Effekte einer Langzeitbehandlung mit dem GnRH-Agonisten Azagly-Nafarelin auf die LH-Konzentrationen von präpubertären Bullen untersuchten JIMENEZ-SEVERIANO et al. (2003). Auch hier wurde die Langzeitwirkung über 28 Tage mit subkutan applizierten Mini-Pumpen erreicht. Bei der Untersuchung konnten nach dem initialen LH-Anstieg permanent erhöhte LH-Konzentrationen verzeichnet werden. Die Testosteron-Konzentrationen waren ebenfalls während des Untersuchungszeitraumes erhöht. Die LH-Pulsfrequenz war auf einen Puls in 24 Stunden reduziert. Tendenziell hatten die Bullen unter GnRH-Agonist-Einfluss eine erhöhte FSH-Konzentration. Die hier gemachte Beobachtung hinsichtlich der LH-Konzentration steht im Widerspruch zu den Hormonverläufen von LH in früheren Studien (MELSON et al., 1986; RONAYNE et al., 1993). Die erniedrigte LH-Pulsfrequenz konnte bereits in älteren Untersuchungen belegt werden (D'OCCHIO und ASPDEN, 1996; MELSON et al., 1986; RONAYNE et al., 1993). Generell wurde in der Studie von JIMENEZ-SEVERIANO et al. (2003) und in vorangegangenen Untersuchungen (BERGFELD et al., 1996; D'OCCHIO und ASPDEN, 1996; MELSON et al., 1986; RONAYNE et al., 1993) unter dem Einfluss eines GnRH-Agonisten immer eine erhöhte Testosteron-Konzentration gefunden. Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen unterstützen die These, dass durch die permanent erhöhten LH-Werte die funktionellen Veränderungen im Hoden hinsichtlich einer erhöhten Steroid- und Testosteronproduktion zu erklären sind. Der Effekt, welcher zur gesteigerten LH-Sekretion führt, ist noch unbekannt.

ASPDEN et al. (1998) untersuchten die Veränderung im Aufkommen des StAR-Proteins (steriodogenic acute regulatory) und weiterer Enzyme, die an der Steroidsynthese beteiligt sind, im Hoden des Bullen nach Behandlung mit einem GnRH-Analogon. Weiter sollte die Hodenmorphologie von Bullen nach Langzeitbehandlung mit Deslorelin beurteilt werden. Es wurden 2 Versuchsreihen durchgeführt. In einem ersten Experiment wurden 7 adulten Bullen für eine Dauer von 10 Tagen 2 Deslorelin-Implantate subkutan appliziert, welche pro Stück 25 µg Deslorelin in 24 Stunden freisetzen. Am 10. Tag wurde eine Kastration mit Entnahme der Hoden durchgeführt, die Testosteron- und LH-Konzentration im Blut und

die Testosteronkonzentration im testikulären Gewebe bestimmt. Zusätzlich wurden histologische Schnitte des Hodens angefertigt und hinsichtlich Spermatogenese und Morphologie des Gewebes untersucht. Es wurden bei den mit dem GnRH-Analogen behandelten Bullen sowohl im Blut als auch im Hodengewebe erhöhte Testosteron-Konzentrationen gemessen. In der Untersuchung der Hoden stellte man eine erhöhte Konzentration des StAR und eine erhöhte Konzentration von Enzymen, welche an der Steroidproduktion im Hoden beteiligt sind, fest. In Hodenvolumen und -größe gab es keine Unterschiede. Nach einem initialen LH-Anstieg waren ab dem 3. Tag die LH-Werte von Kontroll- und Behandlungsgruppe wieder identisch.

In der 2. Versuchsreihe wurden 12 Bullen mehrere Deslorelin-Implantate appliziert, je nach Gruppenzugehörigkeit 4 oder 8 Implantate. Die verwendeten Implantate enthielten den Wirkstoff in höherer Konzentration und setzten 50 µg Deslorelin am Tag frei. Diese Tiere wurden 120 Tage lang untersucht und anschließend kastriert. Der Hoden wurde histologisch untersucht, die Hodengröße, das Hodenvolumen und die Blutkonzentrationen von LH und Testosteron gemessen. Zusätzlich zu den Ergebnissen, die bereits beim 1. Versuch erhoben werden konnten, zeigten die Bullen ein erhöhtes Hodengewicht und Hodenvolumen nach Deslorelin-Behandlung für 120 Tage. Es konnte außerdem eine größere Anzahl an Spermatiden und damit eine gesteigerte Spermatogenese nachgewiesen werden. Weiterhin konnte kein Unterschied in der endokrinen Antwort oder der Hodenmorphologie auf die unterschiedliche Dosierung des Wirkstoffs in den beiden Versuchsgruppen gezeigt werden.

Es kann geschlossen werden, dass Bullen unter einer Langzeitbehandlung mit Deslorelin ein gesteigertes Hodenwachstum und eine erhöhte Spermatogenese aufweisen. Der Konzentrationsverlauf von LH und Testosteron stellte sich wie in früheren Studien dar (D'OCCHIO und ASPDEN, 1996; MELSON et al., 1986; RONAYNE et al., 1993).

Die erhöhten Testosteron-Konzentrationen im Blut waren in dieser Untersuchung mit einer Erhöhung des StAR-Proteins im Hodenparenchym und der erhöhten testikulären Testosteronkonzentration vergesellschaftet. Einen möglichen zukünftigen Nutzen des Einsatzes von GnRH-Agonisten beim Bullen sehen die Autoren in einer beschleunigten Reifung des Hodengewebes, einer Induktion der Pubertät und in einer Steigerung der Spermatogenese beim adulten Tier.

2.4.6 Kleiner Wiederkäuer

Erste Versuche wurden von GALLOWAY und PELLETIER (1975) und von BREMNER et al. (1976) durchgeführt. In diesen Studien wurde synthetisches LH-Releasing-Hormon in Form einer Dauerinfusion in unterschiedlichen Dosierungen über einen Zeitraum von mehreren Stunden verabreicht. Plasma-Konzentrationen von Testosteron, LH und FSH wurden gemessen. Beobachtet werden konnte nach einem initialen Anstieg der LH- und Testosteronkonzentration ein Absinken der Werte noch während der Infusion. Die Veränderungen der FSH-Konzentrationen waren nicht einheitlich.

Einen Versuch mit Applikation eines GnRH-Agonisten über einen Zeitraum von 8 Tagen praktizierten FRASER und LINCOLN (1980). Als Versuchstiere dienten adulte Schafböcke, denen 8 Tage lang im 24 Stunden-Abstand der GnRH-Agonist intravenös verabreicht wurde. Gemessen wurden neben der Plasma-Konzentration von LH, FSH und Testosteron auch der Hodendurchmesser und die Sekretion der Drüsen im Zwischenschenkelspalt.

Die erste Injektion resultierte in einem Anstieg der LH-, FSH- und Testosteronkonzentration. Nach der 8. Behandlung konnte ebenfalls ein Anstieg des LH-Levels vermerkt werden, der Peak war jedoch deutlich niedriger und kürzer. Die Erhöhung der Werte von FSH und Testosteron als Antwort auf die letzte Injektion fiel erheblich geringer aus als bei der ersten Stimulation. Das Behandlungsintervall von 8 Tagen erniedrigte die Ansprechbarkeit der Hypophyse, hemmte aber nicht die endogene Gonadotropinfreisetzung. Bereits einen Tag nach der letzten Injektion konnten physiologische FSH-Level und spontane LH-Peaks gemessen werden. Es konnte in diesem Versuch nachgewiesen werden, dass die Hypophyse auch unter Einwirkung des GnRH-Agonisten noch ansprechbar ist, die Stärke der Antwort jedoch vermindert ist. Diese verminderte Ansprechbarkeit konnte auch für die Leydig-Zellen des Hodenparenchyms erkannt werden. Ein Tag nach der letzten Behandlung verursachten die spontanen endogenen LH-Pulse, bzw. eine erneute Injektion des GnRH-Agonisten, nur einen minimalen Testosteronanstieg. Während des Untersuchungszeitraumes konnte keine Veränderung im Hodendurchmesser gemessen werden, jedoch sistierte die Freisetzung des Sekretes aus den Drüsen im Zwischenschenkelspalt. Alle beobachteten Effekte waren reversibel.

LINCOLN et al. (1986) führten eine ähnliche Untersuchung durch und erweiterten in ihrer Studie den Behandlungszeitraum mit einem GnRH-Agonisten Buserelin auf 21 Tage. Die kontinuierliche Zufuhr von 50 µg Buserelin pro Tag wurde durch subkutan implantierte Minipumpen gewährleistet. Ebenfalls wurden die Plasma-Konzentration von LH, FSH und

Testosteron gemessen und sowohl der Hodendurchmesser als auch die Sekretion der Drüsen im Zwischenschenkelspalt bewertet. Wie auch beim Versuch von FRASER und LINCOLN (1980) erfolgte zunächst eine initiale Stimulation der LH- und Testosteronsekretion worauf ein Absinken beider Werte folgte. Die Downregulation war nach 21 Tagen vollständig nachweisbar, die Testosteronwerte waren niedrig, die Sekretion der Drüsen im Zwischenschenkelspalt war nicht mehr vorhanden und der Hodendurchmesser verringerte sich. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die kontinuierliche Zufuhr von Buserelin zu einer Desensibilisierung der gonadotropen Zellen in der Hypophyse führt, weshalb die Wirkung des GnRH-Agonisten blockiert wird und die LH-Sekretion abnimmt. Weiterhin wurden unterschiedliche Muster in der Sekretion von LH und FSH als Antwort auf die Behandlung mit dem GnRH-Agonisten dokumentiert. Während LH erst nach einem initialen Anstieg und einem Maximum nach 5 Tagen zu sinken beginnt, erreicht die FSH-Konzentration nur geringfügig erhöhte Werte nach der Stimulation um dann nach einem Tag unterhalb die physiologischen Werte zu fallen.

Die kontinuierliche Zufuhr des GnRH-Agonisten Buserelin über 21 Tage führt nach einer anfänglichen Stimulation zu einem Absinken der Reproduktionsfähigkeit beim adulten Schafbock. LINCOLN et al. (1986) kommen wie auch FRASER und LINCOLN (1980) zu dem Ergebnis, dass alle gezeigten Effekte vollständig reversibel sind.

TILBROOK et al. (1993) überprüften die Hypothese, dass sich durch den Einsatz von GnRH-Agonisten beim juvenilen Schafbock das Einsetzen der Pubertät und die Entwicklung der Geschlechtsreife verschieben lässt. Zur Verfügung standen männliche Merinolämmer. Die Tiere wurden in mehrere Gruppen unterteilt, wobei in diesem Versuch auch die Art der Applikation des GnRH-Agonisten variiert wurde. Eine Versuchsgruppe wurde mit Minipumpen versehen, eine weitere Gruppe erhielt subkutane Implantate, die den Wirkstoff kontinuierlich freigeben sollten. Das Behandlungsintervall betrug in diesem Experiment 16 Wochen, wobei alle 4 Wochen das Implantat bzw. die Minipumpe erneuert wurde. Zusätzlich zu den Plasma-Konzentrationen von LH, FSH und Testosteron wurde auch das Körpergewicht, das Sexualverhalten und die Hodenentwicklung, bzw. die Hodengröße, gemessen. Als Kontrolltiere dienten sowohl kastrierte als auch unkastrierte Schafbocklämmer der gleichen Altersgruppe. TILBROOK et al. (1993) konnten durch ihre Untersuchung bestätigen, dass sich durch die Behandlung mit einem GnRH-Agonisten in der Phase kurz vor Einsetzen der Pubertät das Einsetzen des physiologischen Paarungsverhaltens verschieben lässt, die Hodenentwicklung verlangsamt wird und die täglichen Zuwachsraten verringert werden. Diese Beobachtungen decken sich mit der Erkenntnis, dass

durch den Einsatz von GnRH-Analoga die Sekretion von LH, FSH und Testosteron beeinflusst wird (FRASER und LINCOLN, 1980; LINCOLN et al., 1986). Es konnten Unterschiede in der Reaktion auf die unterschiedlichen Applikationsweisen festgestellt werden. Beide Möglichkeiten erwiesen sich als wirkungsvoll zur Unterdrückung der Plasmakonzentrationen von LH und FSH, jedoch erschienen die Minipumpen effektiver als die Implantate. Die Schafe mit einem Implantat lagen beim gemessenen Körpergewicht als auch beim beobachteten Sexualverhalten jeweils zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit den Minipumpen. Die Autoren erklären diesen Unterschied in einer kontinuierlicheren Freisetzung des Wirkstoffes durch die Minipumpen und einem möglichen Abfall der Wirkstofffreisetzung der Implantate gegen Ende der vierwöchigen Intervalle, in denen am Ende jeweils ein neues Implantat gesetzt wurde. Weiterhin zu bemerken ist, dass die Hodenentwicklung unter dem Einfluss des GnRH-Agonisten keinesfalls gestoppt wurde. Es konnte während des Untersuchungszeitraumes eine Zunahme der Hodengröße festgestellt werden. Alle Effekte erwiesen sich als vollständig reversibel.

Sonographische Untersuchungen beim Schafbock während der Entwicklung der Geschlechtsorgane unter Einfluss eines GnRH-Agonisten führten CHANDOLIA et al. (1997) durch. Als Versuchstiere dienten 12 männliche Suffolk-Lämmer, welche in 2 Gruppen unterteilt wurden. Sechs Lämmer wurden mit einem Alter von 3 und 7 Wochen mit dem GnRH-Agonisten Leuprolid behandelt, die anderen 6 Tiere dienten als Kontrollgruppe. Zur Bestimmung der LH-, FSH- und Testosteron-Konzentration wurden Blutproben in engen zeitlichem Abstand um die Injektion genommen. Zusätzlich wurden zur Untersuchung der Gonadotropinsekretion in beiden Gruppen im Alter von 5, 15 und 25 Wochen Blutproben entnommen. Körpergewicht und Hodenumfang wurden im zweiwöchigen Intervall von der 2. Lebenswoche bis zur 26. Woche bestimmt. Mit einem Alter von 26 Wochen wurden Ejakulate mittels Elektroejakulation gewonnen und eine spermatologische Untersuchung durchgeführt. Ebenfalls in zweiwöchigen Abstand wurden Hoden, Prostata und akzessorische Geschlechtsdrüsen per Ultraschall untersucht. Die Bilder wurden gespeichert und die Parameter Durchmesser des Hodens, Breite und Länge der Prostata und die Länge der akzessorischen Geschlechtsdrüsen bestimmt. An den gespeicherten Bildern wurde eine Grauwertanalyse an 6 Stellen des Hodenparenchyms und an jeweils 4 Stellen in Parenchym von Prostata und akzessorischer Geschlechtsdrüse durchgeführt. Die Werte der gemessenen Pixel reichten von Zahl 0 bis Zahl 255, wobei 0 für Schwarz und 255 für Weiß steht.

Das Körpergewicht und der Hodendurchmesser unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen. Die spermatologische Untersuchung ergab, dass behandelte und unbehandelte Böcke zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter von 26 Wochen geschlechtsreif waren. Die Leuprolid-Injektion verursachte einen vorübergehenden Anstieg der Konzentrationen von LH und FSH. Außerdem erniedrigte sich sowohl die mittlere LH-Konzentration als auch die LH-Pulsamplitude bei den behandelten Tieren im Alter zwischen 5 und 25 Wochen, während zwischen 15 und 25 Wochen die LH-Pulsfrequenz wieder anzusteigen begann. Die LH-Pulsfrequenz war bis zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert. Es gab keinen Unterschied der mittleren Testosteronkonzentrationen zwischen beiden Gruppen. Bei der Auswertung der Grauwertanalyse konnten zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, jedoch veränderte sich der Grauwert entsprechend dem Entwicklungsstand. CHANDOLIA et al. (1997) führen dies auf die Veränderungen auf zellulärer Ebene zurück. So stellt der Abfall des Grauwertes im Alter bis zur 8. Woche eine zunehmende Flüssigkeitsproduktion dar, welche im Allgemeinen zu Beginn der einsetzenden Spermatogenese gesehen wird. Der Anstieg der Grauwerte im Alter von 8 bis 22 Wochen lässt sich mit einer vermehrten zellulären Proliferation und Formation der reifenden Zellen der Spermatogenese erklären. Parallel zum Anstieg der Grauwerte in diesem Alter stieg auch die Testosteronkonzentration erheblich an. Ab einem Alter von 22 Wochen blieb der Grauwert mehr oder weniger konstant. Am Hoden lassen sich die veränderten Grauwerte auf die unterschiedlichen Entwicklungen in den Samenkanälchen und der einsetzenden Spermatogenese zurückführen. Insgesamt bewerten die Autoren die sonographische Untersuchung als sehr nützlich und gut geeignet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Behandlung mit einem potenten GnRH-Agonisten beim juvenilen Schafbock die Geschlechtsentwicklung nicht beeinflusst. Sie vermuten, dass ein Anstieg bzw. eine hohe Gonadotropinfreisetzung nicht ausschlaggebend für die frühe Entwicklung der Fortpflanzungsfähigkeit ist.

3 MATERIAL UND METHODEN

Bei der Untersuchung handelte es sich um einen genehmigten Tierversuch (RP-Ordnungsnummer GI 18/14 Nr. 24/2011).

3.1 Material

3.1.1 Tiere

Bei der Versuchsgruppe handelt es sich um insgesamt zwanzig Tiere Alle. Tiere werden in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 umfasst Tiere, denen ein Suprelorin®-Implantat (Deslorelin, Virbac Tierarzneimittel GmbH, Bad Oldesloe, Deutschland) eingesetzt wurde. Gruppe 2 ist die Kontrollgruppe ohne Suprelorin®-Implantat.

Dazu gehören 6 männliche Ziegenlämmer, die aus einem Ziegenmilchbetrieb aus dem Patientengut der Klinik mit einem Alter von 5 bis 7 Tagen von der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere in Gießen übernommen wurden. Alle Tiere sind im Zeitraum vom 13.01.2010 bis zum 16.01.2010 geboren. Diese 6 Ziegen gehören der Rasse Bunte Deutsche Edelziege an, 2 davon genetisch ohne Hörner, 4 mit Hörnern (Tabelle 1). Zur besseren Übersicht wurden den Tieren Nummern zugeordnet.

Tabelle 1: Kennzeichen und Geburtsdatum der Ziegen

Ohrmarkennummer	Geburtsdatum	Zugeordnete Tiernummer
DE 01 09 103 81736	13.01.2010	5
DE 01 09 103 81739	13.01.2010	4
DE 01 09 103 81742	17.01.2010	1
DE 01 09 103 81743	17.01.2010	2
DE 01 09 103 81744	17.01.2010	3
DE 01 06 100 97008	17.01.2010	6

Weiterhin gehören 8 Schafbocklämmer der Rasse Merino Landschaft zur Untersuchungsgruppe (Tabelle 2). Sie stammen alle aus einem Betrieb, aus dem Patientengut der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere in Gießen und sind zwischen dem 10. und 20. Januar 2010 geboren. Alle Tiere tragen im linken Ohr die Ohrmarke mit der Nummer DE 0081263. Im rechten Ohr wurden alle 8 Schafe direkt nach Einlieferung in die Klinik mit einer gelben Ohrmarke fortlaufend von 1 bis 8 gekennzeichnet.

Tabelle 2: Kennzeichen und Geburtsdatum der Merino Landschaft

Ohrmarkennummer	Geburtsdatum	Zugeordnete Tiernummer
DE 0081263/ Schaf 1	19.01.10	7
DE 0081263/ Schaf 2	12.01.10	8
DE 0081263/ Schaf 3	11.01.10	9
DE 0081263/ Schaf 4	12.01.10	10
DE 0081263/ Schaf 5	10.01.10	15
DE 0081263/ Schaf 6	20.01.10	16
DE 0081263/ Schaf 7	15.01.10	17
DE 0081263/ Schaf 8	17.01.10	18

Zusätzlich gehören 2 männliche Scottish Blackface-Lämmer zur Versuchsgruppe. Beide Tiere sind eigene Nachzucht eines Scottish Blackface-Elterntierpaares der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere in Gießen und wurden am 05.03.2010 geboren (Tabelle 3).

Tabelle 3: Kennzeichen und Geburtsdatum der Scottish Blackface-Lämmer

Ohrmarkennummer	Geboren am	Zugeordnete Tiernummer
DE 0106 100 97009	05.03.10	22
DE 0106 100 97010	05.03.10	14

Weiterhin wurden 4 Bentheimer Landschaftsbocklämmer in die Versuchsgruppe aufgenommen. Diese Tiere stammen aus einem Herdbuchbetrieb aus dem Saarland.

Geboren wurden sie im Zeitraum Februar bis März 2010. Die genauen Geburtstage und die Ohrmarkennummern sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Kennzeichen und Geburtsdatum der Bentheimer Landschaftsbocklämmer

Ohrmarkennummer	Geboren am	Zugeordnete Tiernummer
DE 01 10 41 003 776	01.03.10	19
DE 01 10 41 003 778	23.02.10	12
DE 01 10 41 003 779	22.02.10	13
DE 01 10 41 003 781	28.02.10	21

3.1.2 Haltung und Fütterung

Die Ziegen werden in einem 3,5 m mal 3,5 m großen Laufstall mit Stroheinstreu gehalten und bekommen bei entsprechenden Witterungsverhältnissen Auslauf auf dem Klinikgelände. Gefüttert wurde von Ankunft bis zu einem Alter von 8 Wochen mit Lämmersmilch Combimilk der Marke Agravis von der Raiffeisen-Gruppe. Die täglichen Mahlzeiten wurden von anfangs sechsmal täglich bis auf zweimal täglich bis zum Absetzen der Milch reduziert. Ab der 3. Lebenswoche wurde zusätzlich der Lämmerstarter Lammgold der Firma Raiffeisen zugefüttert und ab der 2. Woche Heu ad libitum angeboten. Wasser stand permanent zur freien Verfügung. Seither erhalten die Ziegen täglich Heu ad libitum und einmal täglich Kraftfutter in Form von Hafer und Rübenschnitzel aus dem örtlichen Handel.

Prophylaktisch erhielten alle 6 Tiere direkt nach Einlieferung 1 ml Tetanus-Serum subkutan (Tetanus-Antitoxin, 1000 IU, WDT, Garbsen, Deutschland). Eine Behandlung gegen Endoparasiten wurde im Alter von 3 Monaten mit Dectomax® in der Dosierung von 1 ml pro 50 kg Körpergewicht (Doramectin, Pfizer GmbH, Berlin, Deutschland) durchgeführt.

Die Scottish Blackface-Schafklämmer wurden vom Muttertier bis zum 11.06.2010 aufgezogen, dann wurden beide Tiere von den Eltern getrennt. Bis zum Absetzen lebten die Schafe mit ihren Eltern in einem Laufstall mit Stroheinstreu und täglichem Weidegang. Nach dem Absetzen werden sie einer ca. 1,5 m mal 1,5 m großen Box mit Stroheinstreu gehalten, mit Heu ad libitum und einmal täglich mit Kraftfutter in Form von Pellets gefüttert.

Auch hier erhielten beide Lämmer nach der Geburt 1 ml Tetanus- Serum und wurden im Alter von 6 Wochen mit Dectomax® in der Dosierung von 1ml pro 50 kg Körpergewicht entwurmt.

Die 8 Schafbocklämmer der Rasse Merino Landschaf waren im Heimatbestand in einem Laufstall untergebracht und seit dem Absetzen mit Grassilage und gekochten Kartoffeln gefüttert. Direkt nach der Ankunft am 18.06.2010 in der Klinik wurden sie zunächst in einem ca. 3,5 m mal 3,5 m großen Laufstall mit Stroheinstreu gehalten. Gefüttert wurde Heu ad libitum und einmal täglich Kraftfutter in Form von Hafer und getrockneten Rübenschnitzel. Am 05.07.2010 wurden alle 8 Schafe mit Dectomax® in der Dosierung von 1ml pro 50 kg Körpergewicht gegen Endoparasiten behandelt.

Die 4 Bentheimer Landschafbocklämmer stammen aus einem Herdbuchbetrieb mit extensiver Weidehaltung aus dem Saarland. Die Tiere wurden nach der Ankunft in der Klinik am 05.07.2010 zunächst in einem 3,5 mal 3,5 m großen Laufstall mit Stroheinstreu gehalten. Heu und Wasser standen ad libitum zur Verfügung und einmal täglich wurde Kraftfutter angeboten. Vorbehandelt waren alle 4 Schafe mit Butox® 7,5 mg/ml pour on (Deltamethrin, Intervet GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) zur Ektoparasitenprophylaxe am 18.06.2010 und am 04.06.2010 mit Cydectin 0,1% orale Suspension® (Moxidectin, Fort Dodge Veterinär GmbH, Würselen, Deutschland) in der Dosierung von 1 ml pro 5 kg Körpergewicht. Geimpft wurde gegen die Blauzungenerkrankung (Bluevac, Intervet).

Seit dem 10.07.2010 wurden alle 14 Schafe in einem großen Gemeinschaftslaufstall mit den Maßen von 5 m mal 10 m zusammen gehalten. Auch hier stand Heu und Wasser ad libitum zur Verfügung und alle Tiere bekamen einmal täglich Kraftfutter in Form von Pellets für Schafe aus dem örtlichen Landhandel.

3.2 Methoden

3.2.1 Klinische Allgemeinuntersuchung

Die klinische Allgemeinuntersuchung beinhaltete eine Erhebung von Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur. Es wurde bei jeder Untersuchung das Körpergewicht und die Körpergröße gemessen. Zusätzlich wurde besonderes Augenmerk auf eine eventuelle Verschmutzung der Analregion durch Durchfall gelegt.

3.2.1.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde durch Auskultation mit einem Stethoskop (Firma Littmann Classic II SE) an der linken Thoraxseite im Bereich des Herzens bestimmt.

3.2.1.2 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz wurde durch Auskultation (Firma Littmann Classic II SE) an der Thoraxwand im Bereich des Lungenfeldes gemessen.

3.2.1.3 Körperinnentemperatur

Die rektale Temperatur wurde mit einem Fieberthermometer (Microlife Vet-Temp, Microlife AG, Widnau/Schweiz) gemessen.

3.2.1.4 Körpergewicht

Das Gewicht der Tiere wurde mit einer digitalen Großtierwaage (Mettler Toledo ID1 plus) im 14-tägigen Abstand bestimmt.

3.2.1.5 Körpergröße

Die Körpergröße wurde als Bandmaß von Widerrist bis zum Boden mit einem Maßband gemessen.

3.2.1.6 Kontrolle der Implantationsstelle

Bei jeder Untersuchung wurde die Stelle kontrolliert (seitlich subkutan am Nabel) an der das Implantat unter die Haut geschoben wurde und auf Entzündungsanzeichen geachtet.

3.2.2 Klinische Hodenuntersuchung

Bei der Untersuchung des Hodens wurden die Parameter Länge, Breite und Dicke (Höhe) mit einem Testimeter aus Metall und die Konsistenz des Gewebes durch manuelle Palpation festgestellt. Mit dem Testimeter wurde die Gesamtlänge von Hoden und Nebenhodenschwanz im Skrotum gemessen.

Die Konsistenz wurde nach folgendem Schema beurteilt:

- weich-elastisch
- weich-prall-elastisch
- prall-elastisch
- prall-derb-elastisch
- derb-elastisch

3.2.3 Sonographische Untersuchung

3.2.3.1 Ultraschallgerät

Die sonographischen Untersuchungen wurden mit einem Ultraschallgerät der Marke Honda HS-1500VET (Honda Electronics Co., Ltd., Toyohashi Aichi Prefecture, Tokio, 441-3193 Japan) durchgeführt. Alle Messungen wurden mit einer 50mm Multifrequenz-Transrektalschallsonde (HLV-375M; 7,5 MHz) vorgenommen. Vor der Untersuchung wurden die definierten Einstellungen des Gerätes überprüft. Die genauen Einstellungen sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Verwendete Einstellungen des Ultraschallgerätes Honda HS-1500VET

Parameter	Leistungsniveau	Verwendete Einstellung
Betriebsmodus	B-, B/B-, B/M-Mode	B-Mode
Frequenz in Mhz	7,5	7,5
Gesamtverstärkung	36-100 dB	60
Dynamikbereich	35-95 dB	75
Fokusposition	1 bis 7	Je nach untersuchtem Hoden verschieden, Position 1 oder 2
Dynamischer Fokus	Ein/Aus	Ein
Bild- /Zeilenkorrektur	Hoch/Niedrig/Aus	Hoch
y- Korrektur	1 bis 8	1
Graustufenanzeige	Ein/Aus	Ein

3.2.3.2 Durchführung der sonographischen Untersuchung

Zur sonographischen Untersuchung wurden alle Tiere in einen speziellen Untersuchungswagen für kleine Wiederkäuer verbracht. Innerhalb dieses Wagens wurde die Bewegungsfreiheit der Tiere mit seitlich angebrachten Schaumstoffmatten eingeschränkt, um Störungen und Artefakte durch eventuelle Bewegungen möglichst zu minimieren. Gleichzeitig wurden die Tiere mit Halsband und Leine im Kopfbereich fixiert und es wurde Heu zur Ablenkung angeboten.

Vor der Sonographie wurde bei allen Ziegen das Skrotum mit Einmalrasierern rasiert. Bei den Schafen wurde das Skrotum geschoren und danach mit einem Einmalrasierer rasiert um eine möglichst gute Ankopplung zu erreichen. Verwendet wurde ein Ultraschallgel für den veterinärmedizinischen Bedarf. Nach dem Auftragen des Gels folgte eine Einwirkdauer von ca. einer Minute, damit das Gel in die Haut einziehen konnte.

Zusätzlich zum Untersucher war ständig eine Hilfsperson anwesend, die die Tiere mit Heu fütterte und gegebenenfalls zusätzlich fixierte. Es wurden pro Hodenseite 5 Bilder gespeichert. Ein Bild wurde vom Hoden im Längsschnitt angefertigt, 2 Bilder vom Hodenquerschnitt, eines vom Nebenhodenkopf und vom Nebenhodenschwanz. Auf dem Standbild des Hoden im Längsschnitt wurden die ROI's für die Grauwertanalyse gesetzt. Fielen bei der Untersuchung pathologische Befunde auf, wurden diese zusätzlich dokumentiert. Einen Überblick über die angewandte Untersuchungsmethode liefert die folgende Bilderserie von Abbildung 2 bis Abbildung 6.



Abbildung 2: Sonographische Untersuchung des Hodens im Längsschnitt



Abbildung 3: Sonographische Untersuchung des Hodens im Querschnitt an der 1. Stelle

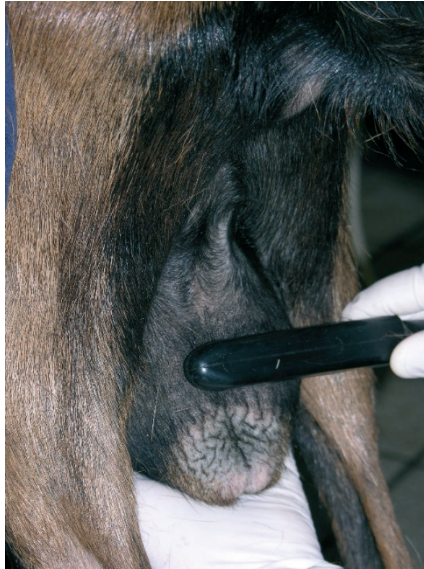


Abbildung 4: Sonographische Untersuchung des Hodens im Querschnitt an der 2. Stelle

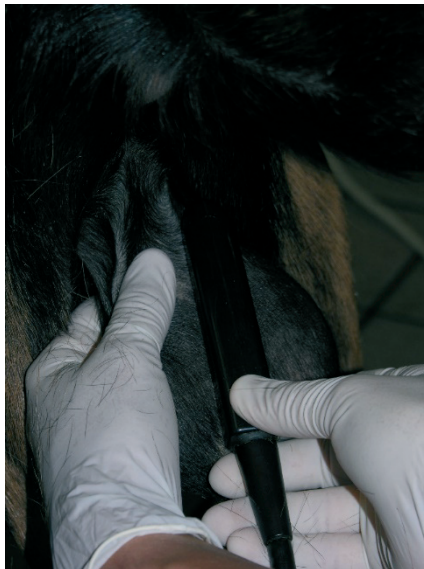


Abbildung 5: Sonographische Untersuchung des Nebenhodenkopfes

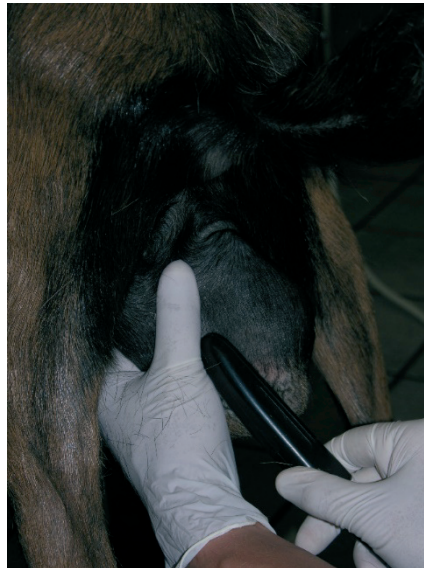


Abbildung 6: Sonographische Untersuchung des Nebenhodenschwanzes

3.2.3.3 Grauwertanalyse des Hodens

Im Abstand von 14 Tagen wurden alle 20 Tiere sonographisch untersucht. Dabei wurde der Hoden mit dem B-Mode-Verfahren an 3 verschiedenen Stellen dargestellt, einmal komplett im Längsschnitt und zweimal im Querschnitt (Abbildung 1 bis 3). Der Schallkopf wurde von kaudal an die rasierte Skrotalhaut angelegt und mit der linken Hand nur sehr locker weit dorsal fixiert um das Ergebnis der Grauwertanalyse nicht zu verfälschen. Die Messstellen des Querschnitts befinden sich jeweils an der Grenze vom oberen zum mittleren Drittel und an der Grenze vom mittleren zum unteren Drittel des Hodens, geschallt von der kaudalen Seite des Skrotums. Der Grauwert des Hodens wurde im Standbild im Längsschnitt des Hodens bestimmt. Die Werte der quantitativen Grauwertanalyse wurden direkt nach der Bildaufzeichnung vom Ultraschallgerät berechnet und sind in jedem Längsschnittbild eingeblendet. Es wurden 2 Regions of Interest (ROI) pro Bild analysiert. Die beiden ROI's wurden immer zwischen Hautlinie und beidseits des Rete testis gelegt. Als ROI wurden 2 quadratische Messboxen in das Bild eingefügt. Für die fest definierte Grundfläche der Quadrate ($A = 0,25 \text{ cm}^2$) errechnete das Gerät jeweils eine Grauwertnormalverteilung in Form einer Kurve, den Mittelwert dieser Verteilung (Lmean), die Standardabweichung, den Modalwert für die meist aufgefundenen Graupixel (Nmost) und N-all, wobei N-all ein vom Gerät festgesetzter Maximalwert von Grauwertpixeln ist, der je nach Einstellung des Ultraschallgerätes unterschiedlich sein kann.

3.2.3.4 B-Mode des Nebenhodens

Der Nebenhoden wurde ebenfalls mit dem Ultraschallgerät Honda HS-1500VET und dem zugehörigen 7,5 MHz-Transrektalschallkopf untersucht. Es wurden pro Seite 2 Aufnahmen des Nebenhodens gemacht, jeweils eines von Nebenhodenschwanz und Nebenhodenkopf. Der Nebenhodenschwanz wurde von kaudomedial untersucht, nachdem der gegenüberliegende Hoden mit Nebenhoden manuell nach dorsal verlagert wurde (Abbildung 4). Der zu untersuchende Nebenhoden wurde nun mitsamt dem Hoden nach ventral gedrückt, so dass er sich möglichst gut darstellen ließ.

Der Nebenhodenkopf wurde leicht paramedian der Raphe scroti, dorsal des Hodens von kaudal geschallt (Abbildung 5).

3.2.4 Blutprobenentnahme

Alle 14 Tage wurde von jedem Tier eine venöse Blutprobe aus der Vena jugularis mit Ste-rican-Einmalkanülen der Firma Braun, Melsungen, gewonnen. Aufgefangen wurde das Blut mit Serum-Probenröhrchen. Diese Röhrchen wurden im Anschluss an die Entnahme bei einer Geschwindigkeit von 5000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und das Plasma in Kunststoffröhrchen der Firma Sarstedt abpipettiert. Danach wurden die Proben bis zur Auswertung bei -30°C tiefgefroren.

3.2.5 Hormonanalytik

Die quantitative Bestimmung von Testosteron erfolgte mittels etablierter radioimmunologischer Messverfahren (RIA) nach Extraktion. Bei der Hormonanalyse der Blutplasma-proben wurden die Extrakte ohne vorausgehende Trennschritte in den Radioimmunoassay eingebracht.

Die Hormonbestimmung erfolgte im Prinzip nach dem von HOFFMANN und LANDECK (1999) und PARADISI et al. (1980) beschriebenen Kompetitionsassay. Nach einer Vorinkubation über 15 min. bei 37 °C und einer Hauptinkubation bei 0 - 4 °C über mindestens eine Stunde erfolgte die Trennung von freiem und gebundenem Ligand im Gleichgewicht durch Adsorption des freien Liganden an die Holzkohle einer 0,5 %-igen Holzkohlesuspension (2,5 g Holzkohle und 0,25 g Dextran in 500 ml Aqua dest.). Alle Bestimmungen erfolgten im Doppelansatz unter Mitführung von Qualitätskontrollen.

Zur Aufbereitung der Blutproben wurden 0,1 ml Plasma in Extraktionsröhrchen einpipettiert. Die Extraktion erfolgte zweimal mit 2,0 ml Toluol (Firma VWR) über 10 - 15 Minuten am Rotationsmischer. Durch kurze Zentrifugation bei 3200 U/ min wurde die Trennung der organischen von der wässrigen Phase beschleunigt. Die wässrige Phase wurde dann im Alkohol- Trockeneisbad (-50°C bis -60°C 15 Sekunden lang) eingefroren, so dass der organische Überstand in ein RIA-Glasröhrchen dekantiert werden konnte. Nach dem Niedertrocknen des Lösungsmittels im Vortex-Evaporator wurde der Trockenrückstand in 0,1 ml BSA-Puffer (Bovines-Serum-Albumin-Puffer) aufgenommen und in die radioimmunologische Hormonbestimmung eingebracht. Der BSA-Puffer setzte sich zusammen aus 1g bovinem Serum-Albumin auf 1 Liter Phosphatpuffer.

3.2.6 Versuchsaufbau

Die Tiere wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 waren alle Tiere mit einem Implantat, Gruppe 2 die Kontrollgruppe ohne Implantat. Allen Tieren wurden zur besseren Übersicht fortlaufende Nummern zugeordnet. Die Gruppen setzen sich wie folgt zusammen.

Tabelle 6: Ziegen Gruppe 1

Ohrmarkennummer	Zugeordnete Tiernummer	Implantationsdatum
81742	1	02.03.2010
81743	2	02.03.2010
81744	3	02.03.2010

Tabelle 7: Schafe Gruppe 1

Ohrmarkennummer	Zugeordnete Tiernummer	Implantationsdatum
Schaf 1	7	28.06.2010
Schaf 2	8	28.06.2010
Schaf 3	9	28.06.2010
Schaf 4	10	28.06.2010
003 778	12	05.07.2010
003 779	13	05.07.2010
97010	14	15.06.2010

Tabelle 8: Ziegen Gruppe 2

Ohrmarkennummer	Zugeordnete Tiernummer
81739	4
81736	5
97009	6

Tabelle 9: Schafe Gruppe 2

Ohrmarkennummer	Zugeordnete Tiernummer
Schaf 5	15
Schaf 6	16
Schaf 7	17
Schaf 8	18
003 776	19
003 781	21
97009	22

Die Böcke wurden zur Implantation umgesetzt und durch einen Helfer fixiert. Die Implantationsstelle wurde geschoren, rasiert und desinfiziert. Dann wurde das Suprelorin®-Implantat mit Hilfe der beigefügten Implantationshilfe subkutan eingesetzt. Die Stelle, an der das Implantat zu fühlen war, wurde dokumentiert.

Bei allen Tieren wurden zunächst 10 Untersuchungen in zweiwöchigem Abstand durchgeführt. Danach wurden 15 Tiere einer blutigen Kastration unterzogen. Es folgte eine Weiterführung der Versuchsreihe, in der mit einer erhöhten Dosierung des Wirkstoffes gearbeitet wurde. Bei 3 Schafböcken, bei denen anhand der vorangegangenen Untersuchung keine Veränderung am Hoden festgestellt werden konnte, wurde ein 2. Implantat gesetzt. 3 Schafböcke dienten weiter als Kontrolltiere Auch diese 6 Tiere wurden nach einer Zeitspanne von 5 Folgeuntersuchungen einer Kastration unterzogen.

Am Ende der jeweiligen Studie wurden die Tiere einer Kastration unterzogen, um das Hodengewebe histologisch zu untersuchen. Das Alter zum Zeitpunkt der Kastration kann Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Kennzeichen und Alter der ausgewählten Tiere bei Kastration

	Tier- nummer	Alter bei Kastration (Monate)	Alter bei Versuchsbeginn (Monate)
Gruppe 1 Schafe	7	12 Monate	5,5 Monate
	8	12 Monate	5,5 Monate
	9	10 Monate	5,5 Monate
	10	10 Monate	5,5 Monate
	12	11 Monate	4 Monate
	13	9 Monate	4 Monate
	14	8 Monate	3 Monate
Gruppe 2 Schafe	15	12 Monate	5,5 Monate
	16	12 Monate	5,5 Monate
	17	10 Monate	5,5 Monate
	18	10 Monate	5,5 Monate
	19	9 Monate	4 Monate
	21	11 Monate	4 Monate
	22	8 Monate	3 Monate
Gruppe 1 Ziegen	1	9 Monate	2 Monate
	2	9 Monate	2 Monate
	3	9 Monate	2 Monate
Gruppe 2 Ziegen	4	9 Monate	2 Monate
	5	9 Monate	2 Monate
	6	9 Monate	2 Monate

3.2.7 Kastration

Die Kastration der Ziegen und Schafe wurde am liegenden Tier durchgeführt. Den ausgewählten Böcken wurde in die Vena jugularis ein Venenverweilkatheter eingelegt. Die Einleitung der Narkose wurde wie folgt, abhängig vom aktuellen Körpergewicht der Tiere, durchgeführt:

- Xylazin 2% Bernburg (Xylazinhydrochlorid, Serumwerke Bernburg AG, Bernburg, Deutschland; Dosierung 0,1 mg pro kg KGW)
- Ursotamin 100 mg/ml (Ketaminhydrochlorid, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland; Dosierung 5 mg pro kg KGW)

Beide Medikamente wurden nach Einlegen des Venenverweilkatheters intravenös verabreicht. Bei Bedarf wurde intra operationem durch eine anwesende Hilfsperson Narkosemittel nachdosiert.

Zur lokalen Anästhesie wurden pro Seite in den Samenstrang 5 ml Procasel-2% (Procainhydrochlorid, Selectavet Dr. Otto Fischer GmbH, Weyar- Holzolling, Deutschland) injiziert. Das Skrotum wurde ventral eröffnet, und der Hoden im Processus vaginalis nach dorsal hin freipräpariert und vorgelagert. Die Samenstränge wurden doppelt ligiert (Safil 5 metric) und danach der Hoden mit einem Emaskulator abgesetzt. Es wurde auf eventuelle Nachblutungen kontrolliert. Konnten keine Nachblutungen festgestellt werden, wurde in die Wundhöhle lokal 5 ml Procain-Penicillin (Benzylpenicillin-Procain, Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) eingegeben. Alle Tiere wurden post operationem mit 5 ml Veracin compositum (Benzathin-Benzylpenicillin, Benzylpenicillin-Procain, Dihydrostreptomycinsulfat, Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland), 2 ml Metacam (Meloxicam, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Deutschland) und 5 ml Tetanus-Serum, d. h. 5000 I. U. (Tetanus-Antitoxin, WDT, Garbsen, Deutschland) versorgt. Die Hautwunde wurde mit Aluminium-Spray Albrecht (Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) abgedeckt.

3.2.8 Probenverarbeitung

Zur weiteren Verarbeitung wurden die frisch gewonnenen Hodenkonvolute jeweils in ein 1000 ml Becherglas überführt, die mit 0,1 molarem Natriumphosphatpuffer gefüllt waren. Die Flüssigkeit sollte eine Austrocknung und andere schädigende Einflüsse im testikulären Gewebe verhindern. Die Pufferlösung setzt sich wie folgt zusammen:

0,1 M Natriumphosphatpuffer (pH 7,2):

Lösung A:	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$	13,8 g
	Aqua dest.	ad 1000 ml

Lösung B:	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	17,8 g
	Aqua dest.	ad 1000 ml

Mischungsverhältnis: 28,3 Teile Lösung A: 71,7 Teile Lösung B

Da die Pufferwirkung nur unter gekühlten Bedingungen gegeben ist, wurden die Bechergläser in Eiswürfeln gelagert.

3.2.9 Untersuchung des Nebenhodenschwanzes zum Nachweis von Spermien

Direkt nach der Entnahme wurden die Hodenkonvolute verarbeitet. Zum Nachweis von Sperma im Nebenhodenschwanz wurde dieser mit einem Einmalskalpell im Längsschnitt eröffnet. Mit einem unbeschichteten Objektträger wurde das austretende Sekret aufgenommen. In den Fällen, in denen spontan keine Flüssigkeit austrat, wurde ein Abklatsch der Schnittfläche entnommen.

Die entnommenen Proben wurden sofort im Lichtmikroskop (Firma Leica) bei einer 100-fachen Vergrößerung ohne Deckgläschen im Hellfeld betrachtet und die Massenbewegung im Schätzverfahren bewertet. Eingeteilt wurden die Befunde von + bis +++, wobei + eine geringe und +++ eine optimale Massenbewegung darstellt.

Von der entnommenen Probe auf dem ersten Objektträger wurden mit einer Pipette 2 µl abgenommen und auf einem 2. Objektträger mit Deckglas bei 200-facher Vergrößerung mit Phasenkontrast betrachtet. Ziel war es, in 2. Schritt eine Aussage über die Einzelbewegung hinsichtlich Orts- und Kreisbewegung zu machen. Wenn keine Bewertung aufgrund einer zu hohen Dichte der Spermien pro Gesichtsfeld getroffen werden konnte, wurde eine weitere kleine Menge mit 38°C warmer steriler Kochsalzlösung (Isotonische Natriumchlorid-Lösung ad us. vet, B. Braun Vet Care GmbH, Tuttlingen, D) verdünnt, dann durch die untersuchende Person bewertet und die so ermittelten Werte in Prozent dokumentiert.

Auf diese Untersuchung folgte eine Lebend-Tot-Färbung mit Eosin-Nigrosin zur Beurteilung der Vitalität. Es wurden pro Deckglas 200 Spermien im Hellfeldsystem bei 320-facher Vergrößerung beurteilt und dann das Ergebnis von ungefärbten (lebenden) und gefärbten (toten) Spermien in Prozent dokumentiert.

Waren bereits bei der ersten Durchsicht keine Spermien im Präparat sichtbar, entfielen alle weiteren Schritte.

3.2.10 Fixierung des Probenmaterials

Aus dem Hoden, Nebenhodenkopf, Nebenhodenkörper und Nebenhodenschwanz wurden ca. 4 mm x 4 mm x 4 mm große Stücke mit einem Skalpell entnommen.

Die Gewebestücke wurden in Histologie-Käfige verbracht und zur Fixation in Formol nach Lillie 72 Stunden bei 4°C eingelegt.

Formol nach Lillie besteht aus dem oben beschriebenen 0,1 M Natriumphosphatpuffer, Formol und Aqua dest. Für einen Liter Formol nach Lillie benötigt man 100 ml Formol (Formol 40%, Merck, Darmstadt) 40%, 4 Gramm $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (Merck, Darmstadt) und 6,5 Gramm Na_2HPO_4 (Merck, Darmstadt) und 900 ml Aqua dest zum Auffüllen. Nach einer Inkubationszeit von 72 Stunden wurde die Fixationslösung dekantiert und die Proben in 0,1 M Natriumphosphatpuffer-Lösung dreimal gespült. Danach folgt das Einlegen der Histologie-Käfige (Tissue-Tek®, Mega-Cassette, Sakura Finetek, USA) mit den Proben in 70%igem Alkohol, der dreimal gewechselt wird, bevor die Proben weiterverarbeitet werden.

3.2.11 Einbettung des Probenmaterials

Im Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie der Justus-Liebig-Universität Gießen schloss sich die Einbettung in Paraffin an.

Zur Dehydrierung wurden die Gewebestücke in einen automatischen Gewebeaufbereiter (Histokinette Leica TP 1050 Vacuum tissue processor, Leica Biosystems GmbH, Nussloch) verbracht. Die Einbettung in Paraffinwachs erfolgte mit einem halbautomatischen Histoembeeder (Leica EG 1160; Leica Biosystems GmbH, Nussloch). Dabei wurden die einzelnen Proben in Bleiformen mit flüssigem Paraffinwachs überschichtet und auf einer Kühlplatte bei -4 °C ausgehärtet.

3.2.12 Herstellung der Gewebeschnitte

3.2.12.1 Objektträgerbeschichtung

Handelsübliche Objektträger (IDL Objektträger, 76x26 mm, Mattrand; Interessengemeinschaft der Laborfachhändler GmbH & Co. KG, Nidderau) wurden nach folgendem Protokoll mit 3- Aminopropyltriethoxysilan (APES) beschichtet:

- Objektträger mit Aqua dest. waschen
- Objektträger mit Ethanol > 99,8 % entfetten, trocknen lassen
- Objektträger 20 Sekunden in APES / Aceton- Mischung (1:50) eintauchen
- Objektträger zweimal kurz in Aceton rein waschen
- Objektträger zweimal kurz in Aqua dest. waschen
- Objektträger 24 Stunden im Wärmeschrank bei 37°C trocknen

3.2.12.2 Anfertigung der Schnitte

Mit einem Rotationsmikrotom (Leica RM 2125 RT mit Klingen Leica 819; Leica Biosystems GmbH, Nussloch) wurde von jeder Probe ein Gewebeschnitt mit einer Dicke von 5 µm angefertigt. Zur Streckung und Entfaltung wurden die Schnitte in ein auf 38°C erwärmtes Wasserbad (GFL 1052; Gesellschaft für Labortechnik, Burgwedel) gesetzt. Es folgte das Aufziehen auf die oben genannte APES-Objektträger und eine Lufttrocknung über 24 Stunden bei Raumtemperatur.

3.2.12.3 Färbung der Schnitte

Zur Entparaffinierung wurden die Schnitte 20 Minuten in reines Xylol (Xylol (Isomerengemisch), Merck Schuchardt OHG, Hohenbrunn) verbracht. Anschließend folgte die Rehydrierung in absteigender Alkoholreihe für jeweils 5 Minuten in reinem, 96 % -igem, 80 % -igem, 70 % -igem, 60 % -igem und 50 % -igem Ethanol (aus Ethanol < 99,8 %, DAB, reinst; Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe). Vor der eigentlichen Färbung wurden die Schnitte für 5 Minuten in Aqua dest. gespült.

Der Färbeprozess begann mit dem Verbringen der Schnitte in 50 %iges Hämatoxylin (Hämatoxylin-Lösung modifiziert nach Gill III; Merck KGaA, Darmstadt) für 9 Minuten. Dann folgte das „Bläuen“ durch Spülung unter fließendem Leitungswasser für 12 Minuten. Danach wurde mit 1 %igem Eosin (Eosin gelblich; Fluka Chemie AG; CH- 9470 Buchs) für

5 Minuten gegengefärbt. Zur Entfernung von überschüssiger Eosinlösung aus dem Gewebe, folgte ein kurzes Eintauchen der Schnitte in Leitungswasser und 80 %igem Ethanol. Dabei wurde die Farbtintensität des Eosins in den Schnitten mit Hilfe eines Lichtmikroskops (Leica DM 1000; Leica Microsystems GmbH, Wetzlar) unter Durchlicht bei 100-facher Vergrößerung kontrolliert, und gegebenenfalls durch wiederholtes Eintauchen in Ethanol nach unten korrigiert. Anschließend erfolgte die Dehydrierung in reinem Ethanol für 2 x 2,5 Minuten und in reinem Xylol für 2 x 10 Minuten. Eingedeckt wurden die Präparate, indem einige Tropfen des Einschlussmittels Assistent Histokitt (Chemi-Teknik A/S, Oslo, Norwegen) auf die Schnitte getropft und ein Deckglas aufgelegt wurde. Dabei auftretende Lufteinschlüsse sind durch sanften Druck auf das Deckglas beseitigt worden. Die Aushärtung des Eindeckmediums erfolgte bei Raumtemperatur.

3.2.13 Lichtmikroskopische Auswertung

Alle histologischen Präparate wurden unter Durchlicht bei 25 bis 400-facher Vergrößerung stets durch die gleiche Person beurteilt und digitalphotographisch erfasst (Mikroskop Leica DM-R; Leica Microsystems GmbH, Wetzlar mit Digitalkamera Leica DC 300; Leica Microsystems AG, CH-9435 Heerbrugg).

Bei der histologischen Untersuchung wurde auf das Vorhandensein der Spermatogenese im Gewebe geachtet und nach folgendem Schema beurteilt.

Tabelle 11: Bewertungsschlüssel zur histologischen Untersuchung

Zugeteilte Bewertung	Bedeutung
1	Spermatogenese im Gewebe vorhanden
2	Kein Nachweis einer Spermatogenese im Gewebe

Die Zuordnung wurde für jedes Präparat dokumentiert.

Eine Spermatogenese lag vor, wenn alle Stadien der Spermatozytogenese und die Spermio-genese im Hodengewebe erkennbar und im Lumen der Samenkanälchen Spermien zu erkennen waren. Dazu mussten im Nebenhoden Spermien darstellbar sein.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Verwendet wurde das Statistikprogrammpaket BMDP/Dynamic, Release 8.1, (Dixon, 1993). Die graphischen Abbildungen wurden mit dem Programm Microsoft® Excel® (Microsoft® Corporation) erzeugt.

Zur Beschreibung der Daten wurden arithmetische Mittelwerte (\bar{x}) mit Standardabweichung (s), Minima (x min) und Maxima (x max) berechnet und tabellarisch wiedergegeben. Bei rechtsschiefer Verteilung quantitativer Merkmale wurde eine logarithmische Transformation der Daten durchgeführt und die Datenbeschreibung mit Hilfe von geometrischen Mittelwerten (xg) und Streufaktoren, dargestellt in Form von Intervallen (xg dividiert durch SF, xg multipliziert mit SF), vorgenommen.

Die qualitativen Merkmale Massenbewegung, Hodenkonsistenz und Vorhandensein der Spermatogenese wurden nach Gruppen getrennt ausgezählt und in Form von Häufigkeitstabellen dargestellt. Diese wurden mit dem Programm BMDP4F erzeugt und mit dem verallgemeinerten Fisher-Test auf signifikante Zusammenhänge geprüft.

Zur statistischen Prüfung des Gruppen- und Zeiteinflusses auf Signifikanz wurde bei den annähernd normalverteilten Merkmalen eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen im Faktor Zeit mit dem Programm BMDP2V durchgeführt.

Bei dem semiquantitativen Merkmal Massenbewegung wurde zum Gruppenvergleich der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test mit dem Programm „StatXact“ berechnet.

Beim Vergleich der Gruppen auf signifikante Unterschiede in den einzelnen Parametern wurde der t-Test eingesetzt. Diesem ging jeweils ein Levene-Test voraus, um Merkmale auf gruppenabhängige Streuungsunterschiede zu prüfen. Die Berechnung erfolgte mit dem Programm BMDP3D.

Die Ergebnisse wurden mit zwei Stellen nach dem Komma angegeben. Bei der Bewertung der statistischen Signifikanzen wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt, das heißt Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Angabe der p-Werte erfolgte, wenn möglich, exakt.

An Versuch 1 schloss sich Versuch 2 mit jeweils 3 Schafen aus beiden Gruppen an. In Versuch 2 wurden keine Ziegen untersucht.

4 ERGEBNISSE

4.1 Schafe Versuch 1

4.1.1 Klinische Untersuchungsbefunde

4.1.1.1 Puls, Atmung, Temperatur, Kontrolle der Kotkonsistenz

Die Befunde der klinischen Untersuchung der Schafböcke aus Versuch 1 und 2 sind im Tabellenanhang zu finden. In Tabelle 12 und Tabelle 13 wurden für die Parameter Körpertemperatur (KT), Herzfrequenz pro Minute (HF) und Atemfrequenz pro Minute (A) jeweils der arithmetische Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s) sowie die Minima und Maxima berechnet.

Tabelle 12: Arithmetischer Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s), sowie die Minima (x min) und Maxima (x max) von Körpertemperatur (KT), Herzfrequenz pro Minute (P) und Atemfrequenz pro Minute (A) der Schafe aus Gruppe 1, Versuch 1, der 10 Untersuchungszeitpunkte (ZP)

ZP	Mittelwert \bar{x}			s			x min			x max		
	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A
1	39,9	111,6	80,6	0,5	30,5	40,6	39,4	80	40	40,9	164	160
2	39,9	125,7	65,7	0,14	13,8	35,8	39,7	104	36	40,0	148	140
3	40,1	109,4	59,7	0,45	18,7	31,0	39,7	88	40	41,0	144	128
4	39,9	108,7	61,7	0,6	28,2	30,1	39,1	72	28	40,9	160	120
5	39,9	104,6	60,0	0,3	15,6	19,0	39,3	80	36	40,2	120	88
6	39,7	109,1	65,1	0,21	22,2	23,1	39,4	88	44	39,9	152	112
7	39,7	118,9	50,3	0,3	18,8	22,5	39,5	100	36	40,1	140	100
8	39,8	102,9	45,1	0,4	13,8	10,2	39,5	80	36	40,6	120	60
9	39,4	80,0	40,0	0,7	20,0	5,7	38,7	60	36	40,5	100	48
10	39,9	99,4	53,7	0,4	9,6	8,3	39,2	80	40	40,3	112	60

Ergebnisse

KT: Körpertemperatur in °C

P: Herzfrequenz pro Minute

A: Atemfrequenz pro Minute

s: Standardabweichung

x min: kleinster Wert der Messreihe

x max: größter Wert der Messreihe

ZP: Untersuchungszeitpunkt

Tabelle 13: Arithmetischer Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s), sowie die Minima (x min) und Maxima (x max) von Körpertemperatur (KT), Herzfrequenz pro Minute (P) und Atemfrequenz pro Minute (A) der Schafe aus Gruppe 2, Versuch 1, der 10 Untersuchungszeitpunkte (ZP)

ZP	Mittelwert \bar{x}			s			x min			x max		
	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A
1	40,0	99,7	56,6	0,5	20,3	18,9	39,3	72	40	40,7	132,0	84,0
2	40,0	144,0	81,7	0,3	23,7	36,6	39,5	100	36	40,6	164,0	136,0
3	39,9	104,0	77,7	0,3	8,9	34,8	39,5	96	40	40,3	120,0	128,0
4	39,6	114,6	75,0	0,3	19,6	39,1	39,3	92	32	40,3	146,0	140,0
5	39,9	117,7	74,5	0,4	23,5	33,3	39,1	88	40	40,3	164,0	126,0
6	40,0	105,7	74,9	0,2	10,0	28,7	39,7	96	40	40,2	124,0	112,0
7	39,7	115,4	61,7	0,3	22,9	14,2	39,4	88	36	40,2	144,0	80,0
8	39,6	100,6	49,7	0,4	12,7	9,8	39,0	80	40	40,1	124,0	60,0
9	39,4	96,6	45,7	0,5	4,9	7,3	38,8	88	36	40,2	104,0	60,0
10	39,7	99,4	52,6	0,6	1,5	9,6	39,1	96	40	40,6	100,0	60,0

KT: Körpertemperatur in °C

P: Herzfrequenz pro Minute

A: Atemfrequenz pro Minute

s: Standardabweichung

x min:	kleinster Wert der Messreihe
x max:	größter Wert der Messreihe
ZP:	Untersuchungszeitpunkt

Im gesamten Schafkollektiv trat eine Diarrhoe bei 4 Tieren auf (Tiernummer 16, 18, 13, 14). Keines der Tiere litt dabei unter einer Störung des Allgemeinbefindens. Der Durchfall heilte bei allen Schafen ohne Therapie. Bei den Schafböcken wurden bei der Körpertemperatur Maxima von 41,0°C, maximale Pulswerte von 164 Schlägen/min und maximale Atemfrequenzen von 160 Zügen/min erreicht.

4.1.1.2 Körpergewicht

Der arithmetische Mittelwert des Körpergewichts aller Schafe aus Gruppe 1 zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung beträgt 31,5 kg. Nach Abschluss von 10 Messungen ergibt sich ein arithmetischer Mittelwert des Körpergewichts bei allen Schafen von 45,6 kg.

Der arithmetische Mittelwert des Körpergewichts aller Schafe aus Gruppe 2 zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung beträgt 29,9 kg. Nach Ablauf von 10 Messungen erreichen alle Tiere ein durchschnittliches Gewicht von 47,3 kg. Die Zunahmen des Körpergewichts mit Standardabweichung beider Gruppen im Vergleich sind in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

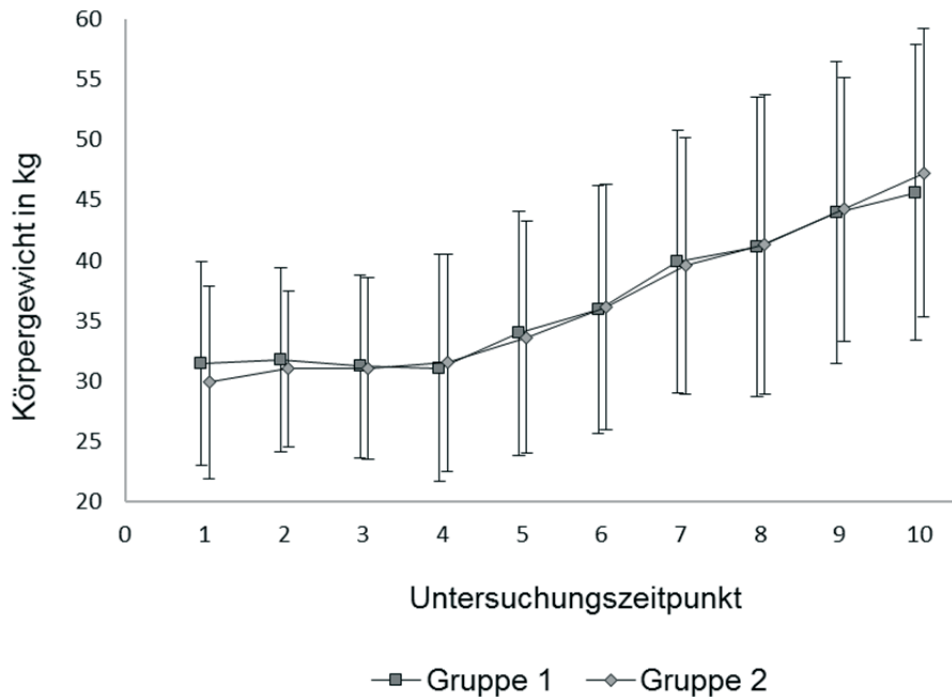


Abbildung 7: Entwicklung des Körpergewichtes als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung der Schafe aus Gruppe 1 und Gruppe 2 in Versuch 1

4.1.1.3 Körpergröße

Für die Schafböcke aus Gruppe 1 konnte zu Beginn der Messungen ein durchschnittlicher Wert der Widerristhöhe von 66,8 cm und in Gruppe 2 von 65,5 cm gemessen werden. Zum Zeitpunkt der 10. Untersuchung waren die Schafe aus Gruppe 1 74,6 cm und die Schafe aus Gruppe 2 76,7 cm groß. Den Wachstumsverlauf der Schafe mit Standardabweichung kann man Abbildung 8 entnehmen.

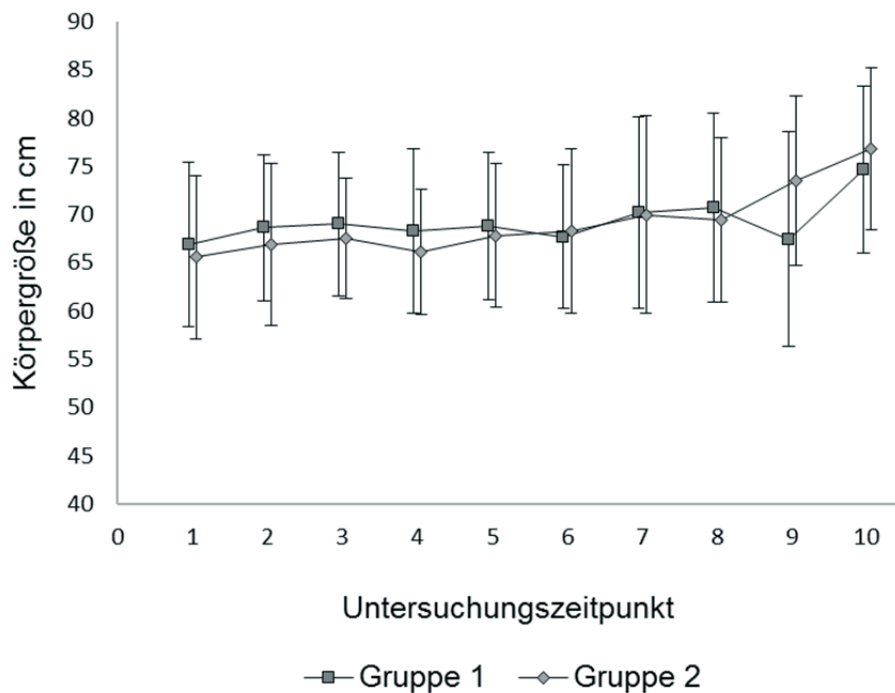


Abbildung 8: Entwicklung der Körpergröße als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung der Schafe aus Gruppe 1 und Gruppe 2 in Versuch 1

4.1.1.4 Gruppenunterschiede

Die Parameter Puls, Atmung, Körpertemperatur, Körpergröße und Körpergewicht wurden mittels 2-faktorieller ANOVA hinsichtlich eines Zeit- und Gruppeneinflusses untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt. Die zeitliche Veränderung dieser Parameter ist nicht gruppenabhängig. Es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Jedoch ließ sich ein Zeiteffekt nachweisen. Die Wechselwirkung von Gruppe und Zeit ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 14: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Faktors Zeit von Pulsfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Körpergröße und Körpergewicht

Variable	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert) Gruppe · Zeit
	Gruppen	Zeit	
Pulsfrequenz	0,3	<0,0001	0,4
Atemfrequenz	0,2	0,01	0,5
Körpertemperatur	0,8	0,01	0,8
Körpergröße	0,9	<0,0001	0,1
Körpergewicht	0,9	<0,0001	0,9

4.1.2 Andrologische Befunde

4.1.2.1 Hodenlänge, -breite, -höhe, -umfang

Die Ergebnisse der andrologischen Untersuchung der Schafböcke sind im Tabellenanhang in Tabelle 65 aufgeführt.

Insgesamt ließen sich bei allen Schafen Hoden und Nebenhoden sehr gut palpieren und voneinander abgrenzen. Schaf 18 wies an Untersuchungszeitpunkt 3 eine Verhärtung des Hodens mit geringgradiger Schmerzhaftigkeit auf (Verdacht auf Orchitis).

Der durchschnittliche Hodenumfang zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung bei Schafen der Gruppe 1 betrug 19,4 cm, bei den Schafböcken aus Gruppe 2 17,9 cm. Am 10. Untersuchungszeitpunkt konnte ein Umfang von 21,6 cm bei Gruppe 1 und bei Gruppe 2 ein Umfang von 25,9 cm gemessen werden. Ab der 4. Messung konnten bei den Schafen ohne Implantat, also Gruppe 2, konstant ein größerer Umfang gemessen werden. Der Verlauf der Entwicklung des Hodenumfanges als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung ist in der folgenden Abbildung 9 graphisch dargestellt.

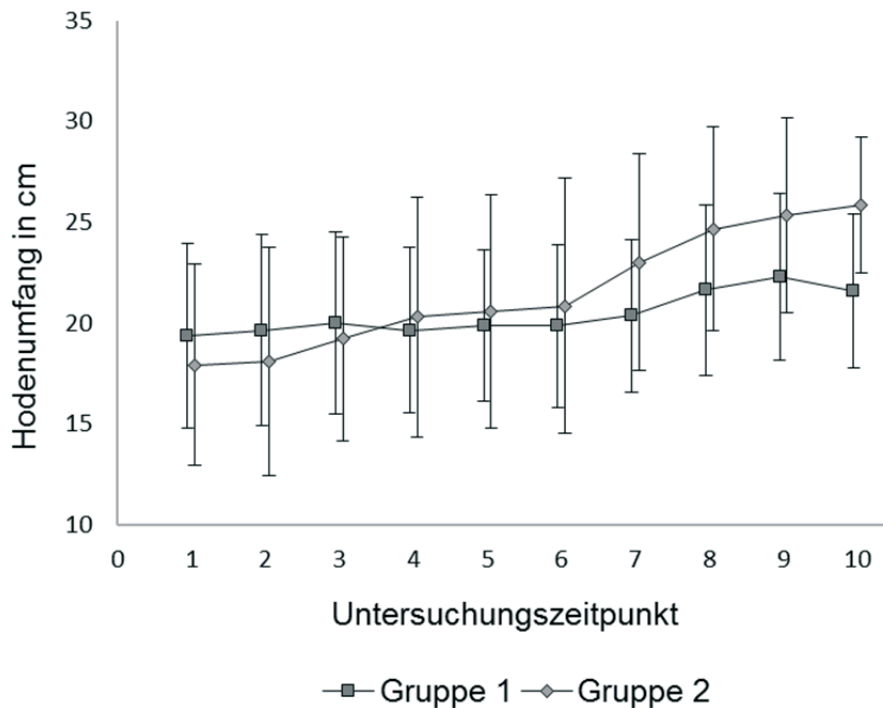


Abbildung 9: Entwicklung des arithmetischen Mittels des Hodenumfangs bei Schafen der Gruppe 1 und 2 aus Versuch 1

Die Tiere der Gruppe 1 zeigten in ihrer Hodenentwicklung kein einheitliches Verhalten. Es gab Schafe, welche keine Veränderung der Hodenentwicklung, und damit der Hodengröße im Vergleich zu den Kontrolltieren aus Gruppe 2, zeigten. Allerdings konnte auch bei einigen Tieren aus Gruppe 1 ein deutlich geringeres Wachstum des Hodens im Vergleich zu den Kontrolltieren gemessen werden. Bei Schaf 7, 9, 13 und 14 konnte unter Einfluss des Implantates eine Größenzunahme des Hodens festgestellt werden. Eine Stagnation im Wachstum zeigten Schaf 8 und 12, eine Verkleinerung der Hodenmaße konnte nur bei Schaf 10 verzeichnet werden, was auch deutlich adspektorisch zu erkennen war. Um diese Streuung zu verdeutlichen wurde der Parameter Hodenumfang gewählt und hier 3 Tiere in Abbildung 10 gezielt nebeneinander dargestellt.

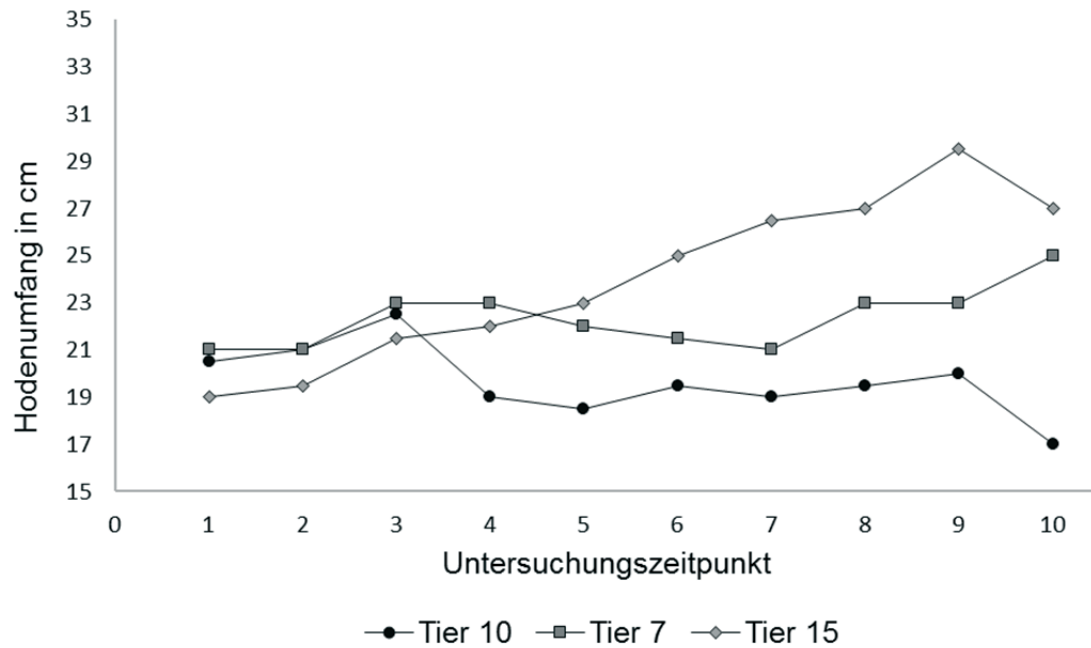


Abbildung 10: Verlauf der Entwicklung des Hodenumfangs der Tiere 7, 10 und 15 über 10 Untersuchungen

Ähnlich des Hodenumfangs wurde auch bei den Hodenlängen ab dem 5. Untersuchungszeitpunkt bei Tieren der Gruppe 2 sowohl beim linken als auch beim rechten Hoden eine höhere Größenzunahme gemessen.

Geringe Unterschiede findet man bei Länge und Breite der Hoden. Am rechten Hoden ist sowohl die Länge als auch die Breite ab der 5. Untersuchung bei den Tieren der Gruppe 2 größer als die der Gruppe 1. Am linken Hoden konnte bei der Breite bereits ab dem 3. Untersuchungszeitpunkt in Gruppe 2 ein größerer Wert gemessen werden, bei der Höhe erst ab der 4. Untersuchung.

Mittels zweifaktorieller Varianzanalyse wurde die Wechselwirkung zwischen Gruppe, Zeit und den Hodendimensionen untersucht. Es konnte hier bei allen Hodenparametern kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden, aber ein hoch signifikanter Zeiteffekt. Es ergibt sich eine hoch signifikante Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe. Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in der Tabelle 15 mit entsprechenden p-Werten dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Faktors Zeit von Hodenumfang, -länge, -breite und -höhe

Variable	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert) Gruppe · Zeit
	Gruppen	Zeit	
Hodenumfang	0,6	<0,0001	<0,0001
Hodenlänge rechts	0,6	<0,0001	<0,0001
Hodenbreite rechts	0,7	<0,0001	<0,0001
Hodenhöhe rechts	0,6	<0,0001	<0,0001
Hodenlänge links	0,4	<0,0001	<0,0001
Hodenbreite links	0,6	<0,0001	<0,0001
Hodenhöhe links	0,5	<0,0001	<0,0001

Abbildung 11 und Abbildung 12 zeigen die Skrotalregion ausgewählter Tiere am jeweils letzten Untersuchungstag. Zu beachten ist, dass die Zuordnungen auf dem Foto noch mit den Ohrmarkennummern erfolgten. Die vereinfachte Tiernummer ist jeweils in der Legende zu finden.



Abbildung 11: Skrotalregion der Schafböcke 9 (3) und 10 (4) aus Gruppe 1 am 10. Untersuchungstag, Ende Versuch 1



Abbildung 12: Skrotalregion der Schafböcke 17 (7) und 18 (8) aus Gruppe 2 am 10. Untersuchungstag, Ende Versuch 1

4.1.2.2 Hodenkonsistenz

Die Hodenkonsistenz bei Schafen der Gruppe 1 lag während der 10 Untersuchungen zwischen 1 (weich-elastisch) und 4 (prall-derb-elastisch), wobei die Werte für den rechten und den linken Hoden gleich waren.

In Gruppe 2 variierte die Konsistenz des Hoden zwischen 2 (weich-prall-elastisch) und 4 (prall-derb-elastisch). Zu Beginn und am Ende der Untersuchungen konnte jeweils auf beiden Seiten eine Konsistenz von 3 (prall-elastisch) palpiert werden. Es gab jedoch in Gruppe 2 einmalig an Untersuchungszeitpunkt 5 einen Seitenunterschied zwischen dem rechten und linken Hoden, der linke Hoden war derber. In Tabelle 16 ist die Konsistenz als Häufigkeitsauszählung dargestellt.

Tabelle 16: Häufigkeitsauszählung der palperten Hodenkonsistenz des rechten und linken Hodens beider Gruppen in Versuch 1 von ZP (Untersuchungszeitpunkt) 1-10

ZP	Gruppe	Hodenkonsistenz rechts					Hodenkonsistenz links				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	1	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0
	2	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0
2	1	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0
	2	0	1	6	0	0	0	1	6	0	0
3	1	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0
	2	0	1	5	1	0	0	1	5	1	0
4	1	0	1	5	1	0	0	1	5	1	0
	2	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0
5	1	1	2	4	0	0	1	2	4	0	0
	2	0	0	7	0	0	0	0	5	2	0
6	1	0	2	5	0	0	0	2	5	0	0
	2	0	2	5	0	0	0	2	5	0	0
7	1	0	3	4	0	0	0	3	4	0	0
	2	0	3	4	0	0	0	3	4	0	0
8	1	0	3	4	0	0	0	3	4	0	0
	2	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0
9	1	0	3	4	0	0	0	3	4	0	0
	2	0	1	6	0	0	0	1	6	0	0
10	1	0	3	4	0	0	0	3	4	0	0
	2	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0

ZP: Untersuchungszeitpunkt

Hodenkonsistenz 1: weich-elastisch

Hodenkonsistenz 2: weich-prall-elastisch

Hodenkonsistenz 3: prall-elastisch

Hodenkonsistenz 4: prall-derb-elastisch

Hodenkonsistenz 5: derb-elastisch

Der Gruppenunterschied der Hodenkonsistenz wurde mit dem verallgemeinerten Fisher-Test untersucht. War nur eine Spalte in der Kontingenztafel besetzt (Konsistenz bei allen Tieren gleich) konnte kein p-Wert errechnet werden (Zeitpunkt 1). Es konnte bei allen Untersuchungen kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Die p-Werte sind in Tabelle 17 zu finden.

Tabelle 17: Gruppenunterschiede der Hodenkonsistenz von Schafböcken aus Versuch 1 mit p-Werten der rechten und linken Seite

Zeitpunkt	p-Wert	p-Wert
1	-	-
2	1,0	1,0
3	0,4	0,5
4	0,4	0,5
5	0,2	0,2
6	1,0	1,0
7	1,0	1,0
8	0,2	0,2
9	0,5	0,5
10	0,2	0,2

4.1.3 Spermatologische Untersuchungen

4.1.3.1 Massenbewegung, Vorwärtsbewegung, Orts- und Kreisbewegung, Lebend Tot-Färbung

Eine vollständige Abwesenheit von Spermien im Nebenhodenschwanzsekret in Gruppe 1 konnte bei Tier 14 dokumentiert werden, welches bereits adspektorisch durch die geringe Hodengröße aufgefallen war. Tier 9 zeigte beidseits eine deutlich eingeschränkte Massenbewegung, es konnten aber Spermien im Nebenhodenschwanz nachgewiesen werden. Bei den beiden anderen Tieren konnten Spermien mit guter Massenbewegung (+++) gefunden werden.

In Gruppe 2 konnte bei Tier 22 kein Sperma aus dem Anschnitt des Nebenhodens gewonnen werden. Tier 19 zeigte bei der Untersuchung Einschränkungen in der Massenbewegung auf einer Hodenseite. Auch in Gruppe 2 wurden bei 2 Tieren Spermien mit guter

Massenbewegung (+++) gefunden. Die gemessenen Parameter der spermatologischen Untersuchung sind in Tabelle 18 und Tabelle 19 zu finden.

Tabelle 18: Massenbewegung (MBW, Score 0-3), Vorwärtsbeweglichkeit (VB), Orts- und Kreisbewegung (OKB) und die Ergebnisse der Lebend-Tot-Färbung (L/T) in Prozent direkt nach Entnahme der Hoden der Schafe aus Gruppe 1

Tiernummer	MBWR	MBWL	VBR	VL	OKBR	OKBL	LR	LL	TR	TL
9	1	1	50	50	30	30	48	66	52	34
10	3	3	70	60	10	20	70	36	30	64
13	3	3	50	60	30	20	73	84	27	16
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MBWR/MBWL: Massenbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden, Score 0-3

VBR/VL: Vorwärtsbeweglichkeit Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in %

OKBR/OKBL: Orts- und Kreisbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in %

LR/LL: Prozentualer Anteil der lebenden (ungefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

TR/TL: Prozentualer Anteil der toten (gefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

Tabelle 19: Massenbewegung (MBW, Score 0-3), Vorwärtsbeweglichkeit (VB), Orts- und Kreisbewegung (OKB) und die Ergebnisse der Lebend-Tot-Färbung (L/T) in Prozent direkt nach Entnahme der Hoden der Schafe aus Gruppe 2

Tiernummer	MBWR	MBWL	VBR	VBL	OKBR	OKBL	LR	LL	TR	TL
17	3	3	70	65	10	15	65	65	35	35
18	3	3	70	70	20	20	41	50	59	50
19	3	1	50	50	10	10	60	82	40	18
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MBWR/MBWL: Massenbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden, Score 0-3

VBR/VBL: Vorwärtsbeweglichkeit Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in %

OKBR/OKBL: Orts- und Kreisbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in %

LR/LL: Prozentualer Anteil der lebenden (ungefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

TR/TL: Prozentualer Anteil der toten (gefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

4.1.3.2 Gruppenunterschied

Das ordinale Merkmal Massenbewegung wurde mit dem exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test untersucht. Der p-Wert lag bei beiden Hodenseiten über der Signifikanzgrenze ($p = 1,0$), es konnte also kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Das Ergebnis der Häufigkeitsauszählung der Massenbewegung ist in Tabelle 20 zu finden.

Tabelle 20: Häufigkeitsauszählung der Massenbewegung der Tiere aus Gruppe 1 und 2 nach Kastration nach 10 Untersuchungen

Gruppe	Massenbewegung rechts				Massenbewegung links			
	0	+	++	+++	0	+	++	+++
1	0	1	0	2	0	1	0	2
2	0	0	0	3	0	1	0	2

Die Merkmale Vorwärtsbewegung, Orts-und Kreisbewegung und der prozentuale Anteil von lebenden und toten Spermien wurde anhand des t-Tests untersucht. In Tabelle 21 sind der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung sowie der größte und der kleinste Wert der Messreihe und die p-Werte der spermatologischen Untersuchung zu finden. Wie bei der Massenbewegung konnte auch bei den restlichen Parametern der spermatologischen Untersuchung kein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden.

Tabelle 21: Vergleich von Gruppe 1 und 2 bei der spermatologischen Untersuchung

Variable	Gruppe	\bar{x}	s	x min	x max	p-Wert
VBR	1	60,0	11,5	50	70	0,5
	2	66,6	10,3	50	80	
VBL	1	62,5	12,6	50	80	0,5
	2	60,8	9,2	50	70	
OKBR	1	20,0	11,5	10	30	0,2
	2	18,3	11,7	10	40	
OKBL	1	20,0	8,2	10	30	0,1
	2	24,2	16,8	10	50	
LR	1	54,0	22,3	25	73	0,5
	2	62,2	11,8	41	75	
LL	1	60,2	20,1	26	84	0,8
	2	68,8	12,1	50	82	
TR	1	46,0	22,3	27	75	0,5
	2	37,8	11,8	25	59	
TL	1	39,7	20,1	18	64	0,8
	2	31,2	12,1	18	50	

VBR/VBL: Vorwärtsbeweglichkeit Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in %

OKBR/OKBL: Orts- und Kreisbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in %

LR/LL: Prozentualer Anteil der lebenden (ungefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

TR/TL: Prozentualer Anteil der toten (gefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

s: Standardabweichung

\bar{x} : Arithmetischer Mittelwert

x min: Kleinster Wert der Messreihe

x max: Größter Wert der Messreihe

4.1.4 Histologische Untersuchungen

Um den Unterschied in der Hodengröße und Entwicklung zu verdeutlichen sind in Abbildung 13 die Hodenkonvolute der Tiere 8 (rechts) und 15 (links) direkt nach Kastration zu sehen.

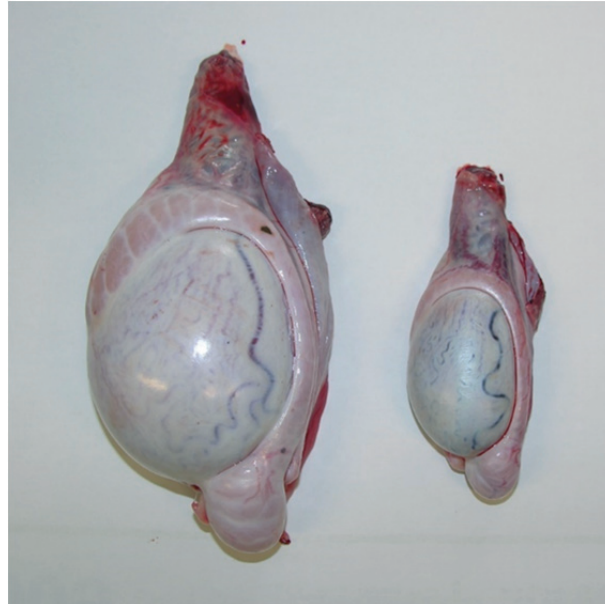


Abbildung 13: Unterschiedliche Hodenkonvolutsgrößen von Schafbock 8 nach Behandlung mit Deslorelin (rechts) und ohne Behandlung von Schafbock 15 (links)

4.1.4.1 Untersuchung der Gruppe 1

Bei Tier 9, 10 und 13 kann im Gegensatz zu Tier 14 unter Einfluss von Suprelorin in allen Segmenten des Hoden eine normale Spermatogenese und Spermien im Nebenhoden nachgewiesen werden. Die Bewertung der Gewebeschnitte ist Tabelle 22 zu entnehmen.

Tabelle 22: Ergebnisse der histologischen Auswertung der Gewebeschnitte nach Kastration der Schafe aus Gruppe 1 anhand eines Scoring-Systems von 1-2

Tiernummer	HoR	HoL	NHKR	NHKL	NHKÖR	NHKÖL	NHSR	NHSL
9	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1
14	2	2	2	2	2	2	2	2

HoR/HoL:	rechter Hoden bzw. linker Hoden
NHKR/NHKL:	Nebenhodenkopf rechts bzw. links
NHKör/NHKöl:	Nebenhodenkörper rechts bzw. links
NHSR/NHSL:	Nebenhodenschwanz rechts bzw. links
1:	Spermatogenese darstellbar
2:	keine Spermatogenese darstellbar

4.1.4.2 Untersuchung der Gruppe 2

Bei fast allen Schafen der Kontrollgruppe können eine normale Spermatogenese in allen Segmenten des Hodens und Spermien im Nebenhoden nachgewiesen werden. Bei Tier 22 kann in keinem Anschnitt des Hoden die Spermatogenese und keine Spermien im Nebenhoden gefunden werden. Die Befunde der histologischen Auswertung sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Ergebnisse der histologischen Auswertung der Gewebeschnitte nach Kastration der Schafe aus Gruppe 2 anhand eines Scoring-Systems von 1-2

Tiernummer	HoR	HoL	NHKR	NHKL	NHKör	NHKöl	NHSR	NHSL
17	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1
22	2	2	2	2	2	2	2	2

HoR/HoL:	rechter Hoden bzw. linker Hoden
NHKR/NHKL:	Nebenhodenkopf rechts bzw. links
NHKör/NHKöl:	Nebenhodenkörper rechts bzw. links
NHSR/NHSL:	Nebenhodenschwanz rechts bzw. links
1:	Spermatogenese darstellbar
2:	keine Spermatogenese darstellbar

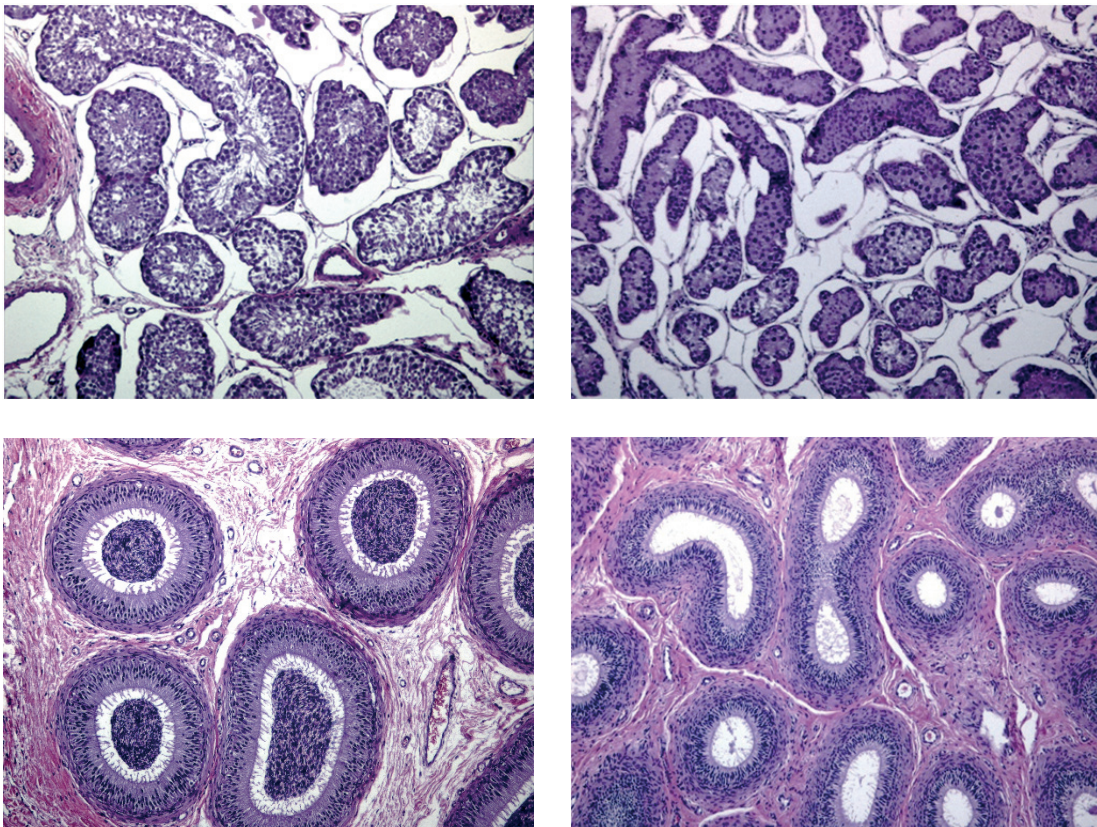
4.1.4.3 Gruppenunterschied

Beide Gruppen wurden mittels des Fisher-Tests verglichen. Es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Tabelle 23 enthält die Häufigkeitsauszählung der zugeordneten histologischen Bewertung (Scoring-System von 1 - 2). Der Korrelationskoeffizient bezüglich des Gruppenunterschiedes ist 1.

Tabelle 24: Gruppenvergleich der histologischen Auswertung mit Häufigkeitsauszählung und zugehörigem p-Wert

Variable	Gruppe	Spermatogenese		p-Wert
		1	2	
Hoden und Nebenhoden links	1	3	1	1
	2	3	1	
Hoden und Nebenhoden rechts	1	3	1	1
	2	3	1	

Abbildung 14 zeigt histologische Schnitte zum Vergleich eines Gewebeanschnitts jeweils eines Tieres mit vollständiger (Tier 17) und unterdrückter Spermatogenese (Tier 22).



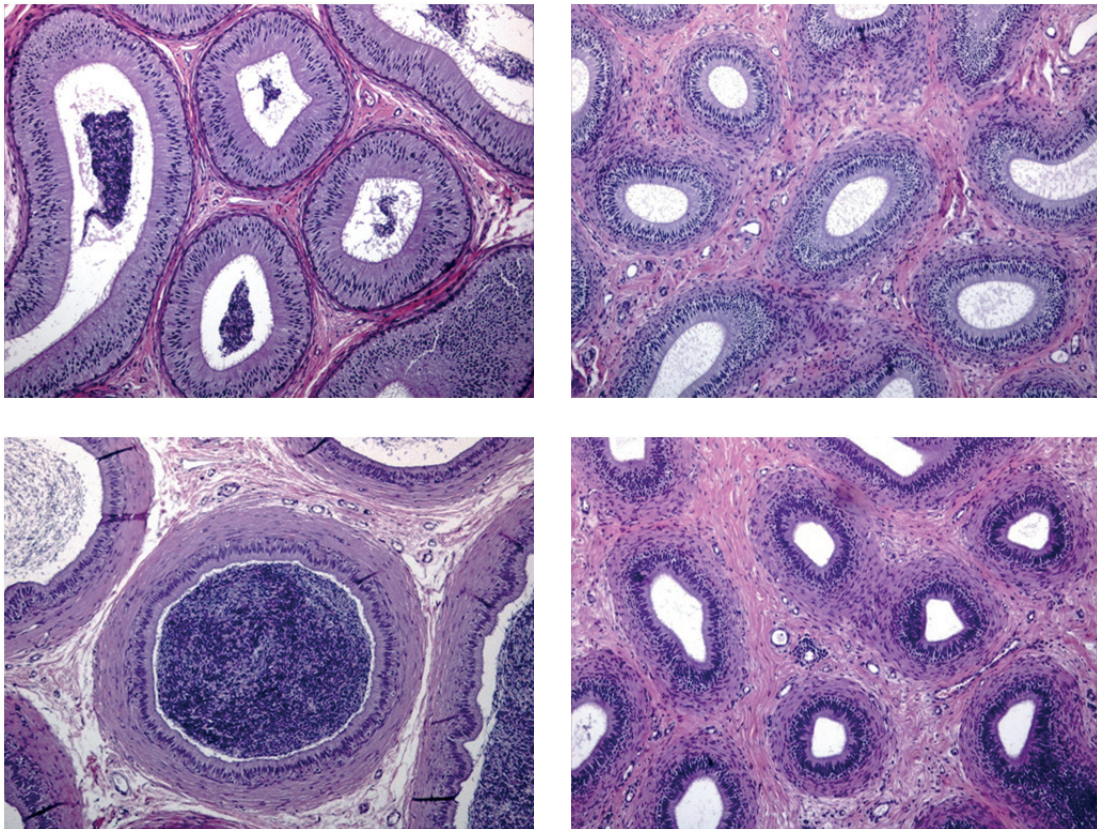


Abbildung 14: Hoden, Nebenhodenkopf, -körper und -schwanz (von oben nach unten) jeweils von einem Schaf mit normaler (links) und vollständig unterdrückter Spermatogenese (rechts) aus Versuch 1, HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung

4.1.5 Hormonanalyse

Die geometrischen Mittelwerte mit Streufaktoren und größtem und kleinsten Wert der jeweiligen Gruppe sind Tabelle 25 zu entnehmen.

Tabelle 25: Vergleich des geometrischen Mittelwertes (xg), der positive und der negative Streufaktor (SF+/SF-) und der größte (x max) und kleinste (x min) Werte der Messreihe der Testosteronkonzentrationen in ng/ml aus Gruppe 1 und 2, Versuch 1

ZP	Gruppe	xg	SF+	SF-	x min	x max
1	1	1,8	3,0	1,1	0,8	3,4
	2	0,3	0,7	0,1	<0,1	1,0
2	1	0,7	1,4	0,4	0,2	1,3
	2	0,5	1,4	0,2	0,1	1,3
3	1	0,3	0,7	0,2	<0,1	0,8
	2	0,4	1,2	0,1	<0,1	1,8
4	1	0,5	1,0	0,3	0,2	1,0
	2	0,4	1,3	0,1	<0,1	1,5
5	1	0,4	1,0	0,1	<0,1	1,0
	2	0,4	1,2	0,1	<0,1	2,1
6	1	0,4	1,0	0,1	<0,1	1,2
	2	0,6	1,9	0,2	<0,1	1,6
7	1	0,4	1,0	0,2	0,1	1,4
	2	0,7	2,2	0,2	<0,1	2,9
8	1	0,4	1,1	0,1	<0,1	1,2
	2	0,9	3,8	0,2	<0,1	3,9
9	1	0,4	1,0	0,1	<0,1	1,3
	2	0,2	0,3	0,1	0,1	0,7
10	1	0,4	0,9	0,2	<0,1	1,0
	2	0,5	1,1	0,3	0,3	1,4

ZP: Untersuchungszeitpunkt

s: Standardabweichung

x min: kleinster Wert der Messreihe

x max: größter Wert der Messreihe

xg: geometrischer Mittelwert

SF +/-: positiver und negativer Streufaktor

In Abbildung 15 ist der Testosteronkonzentrationsverlauf als geometrisches Mittel mit positivem Fehlerbalken SF+ (geometrischer Mittelwert x Streufaktor) und negativem Fehlerbalken SF- (geometrischer Mittelwert / Streufaktor) als Vergleich beider Gruppen über die 10 Untersuchungen dargestellt.

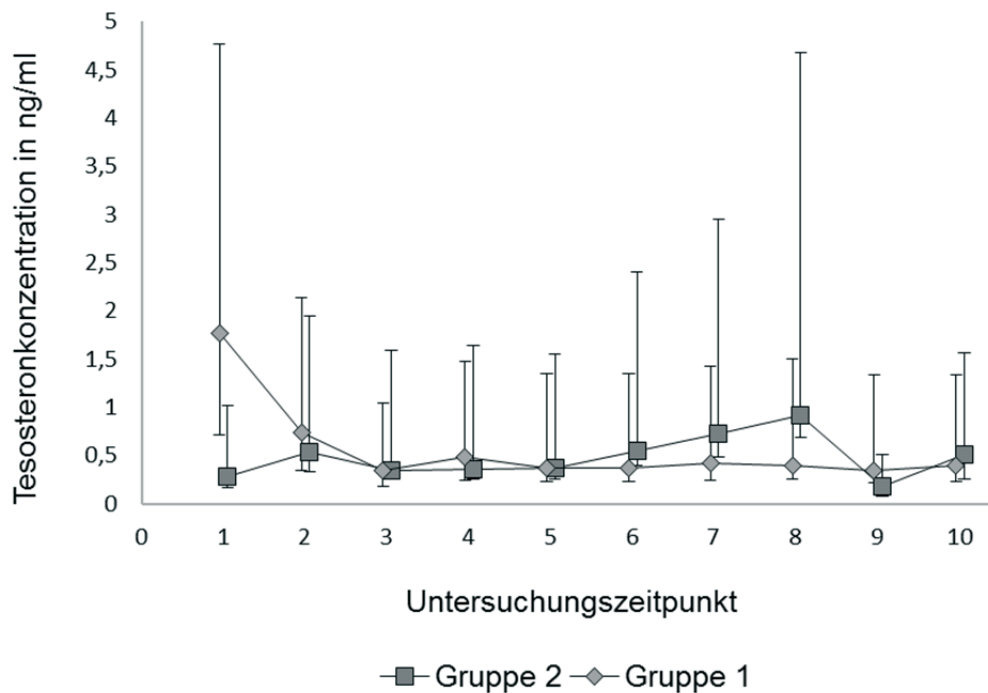


Abbildung 15: Verlauf der Testosteronkonzentration der Schafe aus Gruppe 1 und 2 mit dem geometrischen Mittelwert und Streufaktor

In Gruppe 1 bei Tier 7 sanken die Testosteronwerte im Untersuchungszeitraum ab. Es wurden zu keinem Zeitpunkt Werte unter 0,49 ng/ml gemessen, der Maximalwert von 2,2 ng/ml wurde bei der 1. Messung verzeichnet. Bei Tier 8 kann bei der 1. Messung der höchste Wert dieses Tieres von 2,3 ng/ml gemessen werden, die niedrigste Konzentration beträgt 0,34 ng/ml. Tier 9 beginnt bei Untersuchung 1 mit einem Wert von 0,96 ng/ml, hat den Peak der Hormonkonzentration an Messung 2 mit 1,23 ng/ml. Der niedrigste Wert liegt hier bei 0,13 ng/ml. Bei Tier 10 liegen die Testosteronwerte immer unterhalb 1 ng/ml und sinken im Beobachtungszeitraum unter 0,1 ng/ml. Der Maximalwert an Messung 1 liegt bei 0,84 ng/ml. Tier 12, 13 und 14 zeigten ebenfalls zu Beginn der Untersuchung den

höchsten Testosteronwert von 2,54 ng/ml, 3,36 ng/ml bzw. 1,61 ng/ml. Der niedrigste Wert lag bei 0,5 ng/ml, 0,39 ng/ml bzw. 0,1 ng/ml. Insgesamt lässt sich erkennen, dass in Gruppe 1 zu Beginn die höchsten Testosteronkonzentrationen gemessen wurden und der Kurvenverlauf keine weiteren Peaks aufweist.

Tier 15 aus Gruppe 2 zeigte einen uneinheitlichen Verlauf, wobei der erste und der letzte Wert der Messreihe beinahe identisch waren. Ein Peak der Testosteronkonzentration mit 1,84 ng/ml konnte bei der 7. Untersuchung gemessen werden. Tier 16 hatte die höchste Testosteronkonzentration von 1,78 ng/ml zur 3. Messung im Blut, der kleinste Wert betrug 0,14 ng/ml bei der 9. Messung. Tier 17 hatte ein Maximum an Untersuchung 8 mit einem Wert von 1,77 ng/ml und einen Minimalwert von 0,12 ng/ml bei Untersuchung 9. Bei Tier 18 wurde der größte Wert an Zeitpunkt 5 mit 2,07 ng/ml und der kleinste Wert von 0,1 ng/ml zu Beginn der Messung bestimmt. Tier 19 hatte bei allen Messungen eine Testosteronkonzentration unterhalb von 1 ng/ml, der kleinste Wert betrug 0,1 ng/ml, der größte Wert 0,98 ng/ml konnte am letzten Untersuchungstag gemessen werden. Tier 21 hatte den Peak bei Untersuchung 7 mit einem Wert von 2,89 ng/ml, der kleinste Wert von 0,14 ng/ml wurde bei der 3. Untersuchung gemessen. Tier 22 wies zu allen Zeitpunkten Konzentrationen unterhalb von 1 ng/ml auf. Der kleinste Wert betrug 0,1 ng/ml. Der Maximalwert von 0,98 ng/ml konnte bei der 2. Untersuchung bestimmt werden.

Um auch hier den individuellen Unterschied darzustellen, der sich aus der unterschiedlichen Reaktion und Entwicklung nach Behandlung mit dem GnRH-slow-release-Implantat ergibt, wird in Abbildung 16 eine Kurvenschar der Hormonverläufe mit den absoluten Messwerten von Tier 7, 10 (Gruppe 1) und Tier 15 (Gruppe 2) abgebildet.

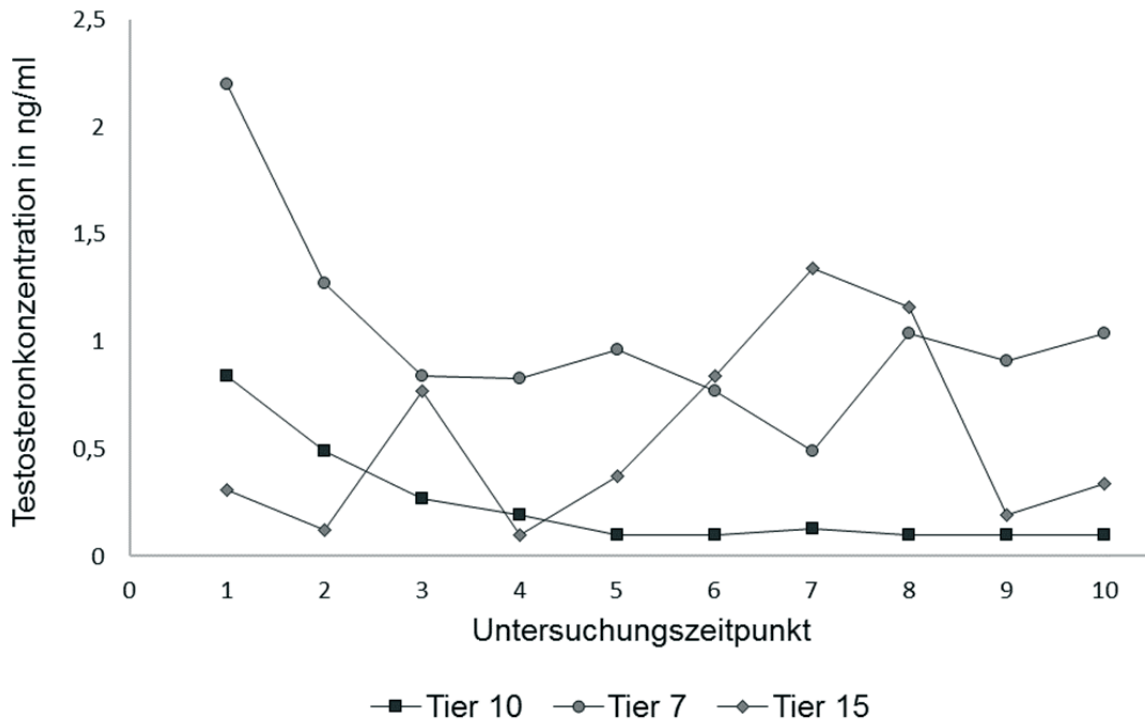


Abbildung 16: Verlauf der Testosteronkonzentrationen in ng/ml von Tier 7, 10 und 15 über 10 Untersuchungszeitpunkte

Es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied, aber ein hoch signifikanter Zeiteffekt ermittelt werden. Mittels zweifaktorieller Varianzanalyse wurde die Wechselwirkung von Zeit und Gruppe untersucht (Tabelle 26). Der p-Wert liegt bei 0,0001 und ist damit hoch signifikant. An 5 Untersuchungen liegt der geometrische Mittelwert der Testosteronkonzentration aller Tiere aus Gruppe 1 unterhalb derer von Gruppe 2, an 4 Untersuchungen liegt der Wert oberhalb Gruppe 2 und an einem Messzeitpunkt sind die geometrischen Mittelwerte beider Gruppen identisch.

Tabelle 26: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Faktors Zeit

Variable	Gruppe	Zeit	Wechselwirkung Gruppe · Zeit
Testosteronkonzentration	0,8	0,005	0,0001

4.1.6 Sonographische Untersuchung

Der Hoden stellte sich in allen Fällen als homogenes Gewebe mittlerer Echogenität dar. Bei allen Tieren konnte im Längsschnitt und im Querschnitt das Mediastinum testis in unterschiedlichen Ausprägungen dargestellt werden. Dieses war als deutlich hyperechogene Struktur in der Mitte des Hodengewebes erkennbar und bildete im Längsschnitt eine zentrale Linie, welche auf ca. $\frac{3}{4}$ der Länge des Hodens gefunden werden konnte. Im Querschnitt war das Mediastinum die zentrale Struktur in der Mitte des homogenen Hodengewebes.

Der Nebenhodenschwanz war zu allen Zeiten sonographisch gut erreichbar und darstellbar. Das Gewebe war deutlich hypoechogen im Vergleich zum Hodengewebe mit einer heterogenen Struktur. Der Nebenhodenkörper ließ sich nicht abbilden. Die Abbildung des Nebenhodenkopfes gelang nicht immer komplett, da ein Teil manchmal durch den Plexus pampiniformis überlagert war. Es konnte aber immer der größte Teil abgebildet und die Struktur bewertet werden. Der Nebenhodenkopf war von der Echogenität vergleichbar mit dem Nebenhodenschwanz.

Bei Tier 13 und Tier 22 ließ sich das Mediastinum testis nur schwer darstellen, bei allen anderen Tieren aus Gruppe 1 und 2 konnten neben den Größenunterschieden, welche sich im Verlauf der Behandlung ergaben, keine pathologischen Abweichungen gefunden werden. In Abbildung 17 sind beispielhaft alle sonographisch erfassten Strukturen abgebildet.

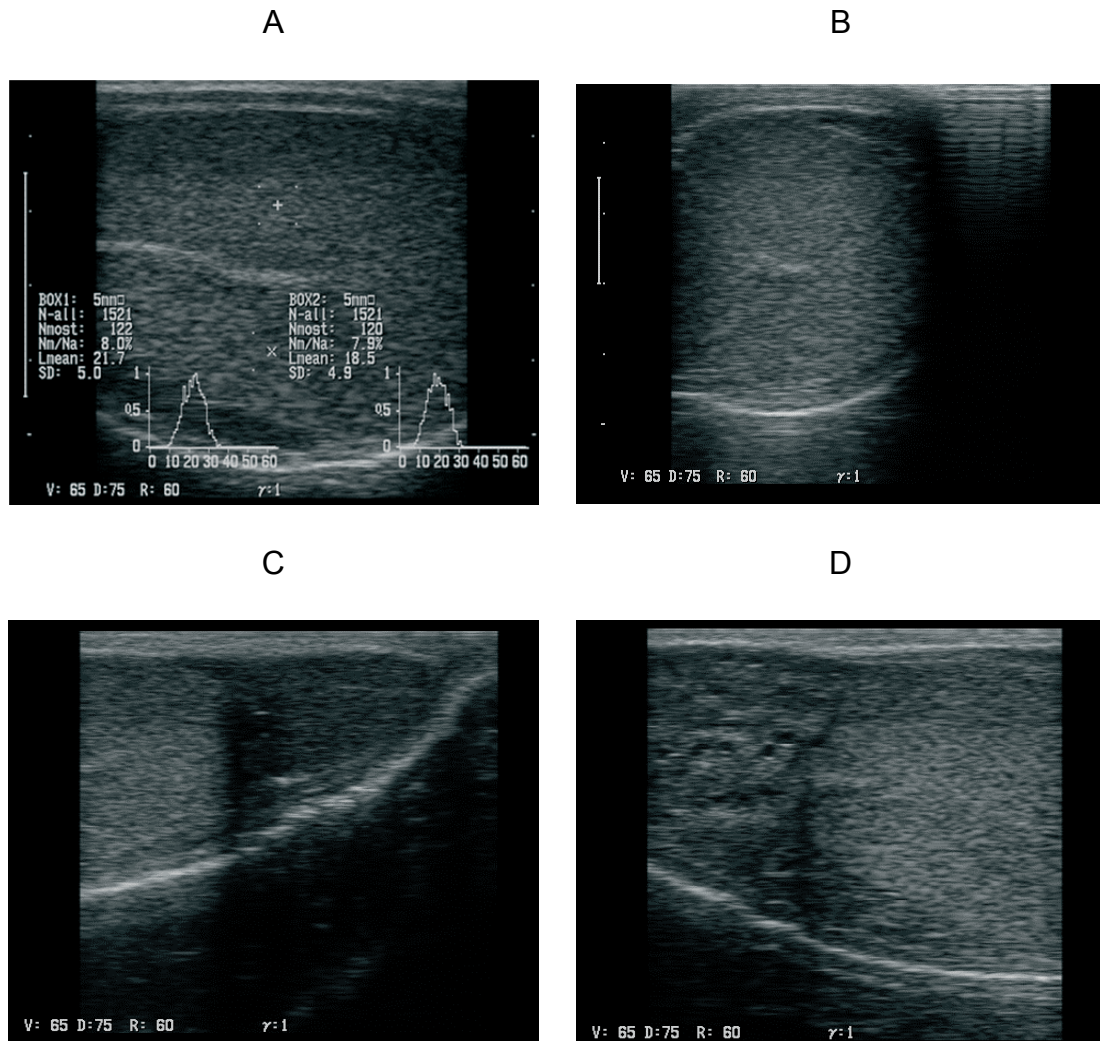


Abbildung 17: Darstellung von Hoden im Längsschnitt mit ROIs (A), Hoden im Querschnitt (B), Nebenhodenschwanz (C) und Nebenhodenkopf (D) von Tier 7, Gruppe 1

4.1.7 Grauwertanalyse

Der Lmean (Mittelwert der Grauwertverteilung) betrug in Gruppe 1 zu Beginn der Untersuchungen auf der linken Seite 16,0 und am rechten Hoden 17,9. Bei der 10. Untersuchung konnte am linken Hoden der Wert 18,7 und am rechten Hoden der Wert 17,7 gemessen werden. In Gruppe 2 wurde am ersten Tag der Untersuchung ein Lmean am linken Hoden von 15,6 und am rechten 15,2 gemessen. Am letzten Untersuchungstag lag der Lmean links bei 20,9 und rechts 21,1.

Der Nmost (Modalwert für die am häufigsten auftretenden Grauwertpixel) der Gruppe 1 betrug am linken Hoden zur 1. Untersuchung 189,5, am rechten 165,1. Bei der letzten Un-

tersuchung waren es links 161,0 und rechts 149,4. In Gruppe 2 betrug der Nmost am 1. Untersuchungstag am linken Hoden 167,1 und 189,4 am rechten Hoden. Am 10. Untersuchungstag links 143,9 und rechts 142,4.

In Tabelle 27 findet sich das Ergebnis der qGSA mit den entsprechenden Mittelwerten der Nmost- und Lmean-Werte und der dazugehörigen Standardabweichung s.

Tabelle 27: Ergebnis der qGSA des Lmean und Nmost der Schafböcke aus Versuch 1, Gruppe 1 und 2

ZP	Gruppe	mLLmW	s l	mRLmW	s r	mLmost	s l	mRmost	s r
1	1	16,0	5,5	17,9	4,8	189,5	71,9	165,1	34,6
	2	15,6	4,6	15,2	4,4	167,1	26,3	189,4	47,1
2	1	20,5	4,6	19,4	5,2	154,1	27,5	144,8	30,5
	2	19,3	5,4	18,0	4,2	165,8	31,4	169,0	33,1
3	1	20,2	3,3	18,9	3,5	155,1	20,5	145,6	18,9
	2	21,5	5,0	19,3	4,0	146,5	19,6	156,4	23,6
4	1	19,3	4,2	18,6	4,2	150,6	22,6	151,8	15,8
	2	21,0	6,2	18,6	4,2	153,7	17,9	149,3	15,5
5	1	17,8	3,5	17,1	4,1	148,1	24,4	153,2	19,2
	2	20,0	6,4	18,6	4,6	153,6	22,0	150,4	21,5
6	1	18,5	4,1	18,6	3,4	155,4	12,0	149,7	19,7
	2	20,4	6,6	20,1	4,9	151,8	33,0	145,4	23,6
7	1	17,6	3,8	16,9	4,3	164,4	25,2	162,6	39,1
	2	21,1	5,1	20,2	5,3	151,7	18,5	151,0	23,6
8	1	19,0	5,0	17,1	5,9	152,4	25,1	160,8	52,7
	2	21,8	3,9	21,7	4,5	150,7	23,0	143,8	24,3
9	1	16,2	7,0	14,3	4,2	179,9	69,9	165,2	37,6
	2	21,5	5,0	20,9	4,7	140,3	15,1	146,6	25,2
10	1	18,7	5,3	17,7	4,8	161,0	36,4	149,4	32,3
	2	20,9	3,6	21,1	5,0	143,9	27,0	142,4	24,4

mLLmW:	Mittelwert von Lmean 1 und 2 der linken Hodenseite
mRLmW:	Mittelwert von Lmean 1 und 2 der rechten Hodenseite
mRmost:	Mittelwert von Nmost 1 und 2 der rechten Hodenseite
mLmost:	Mittelwert von Nmost 1 und 2 der linken Hodenseite
s r/l:	Standardabweichung rechte/linke Seite
ZP:	Untersuchungszeitpunkt

Die Verlaufsentwicklung des mittleren Lmean und des Nmost der Graustufenanalyse aus Versuch 1 sind in Abbildung 18 bis Abbildung 21 dargestellt.

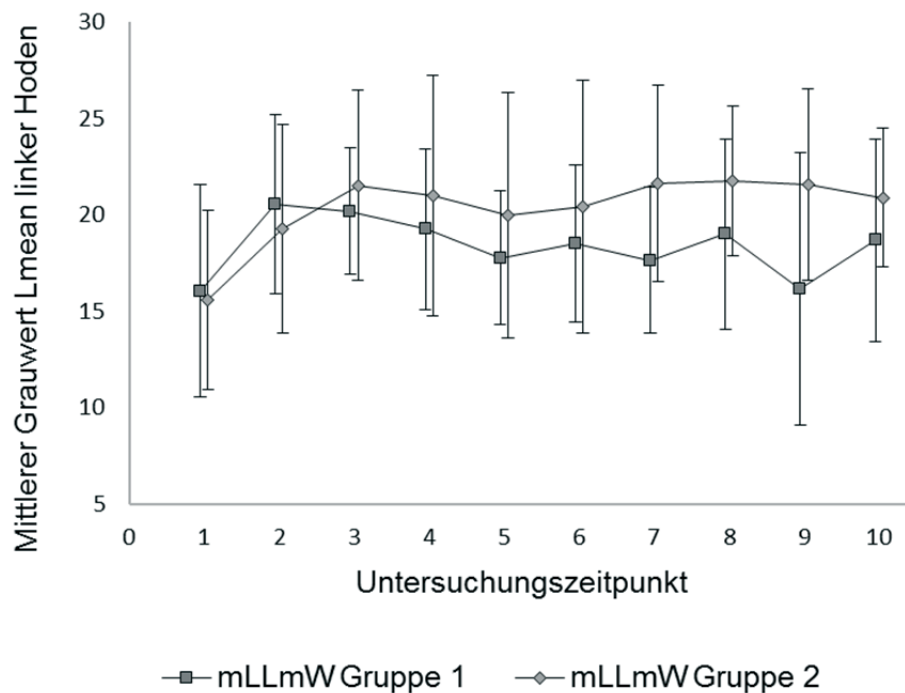


Abbildung 18: Entwicklung des mittleren Lmean des linken Hodens bei Schafen der Gruppe 1 und 2 in Versuch 1

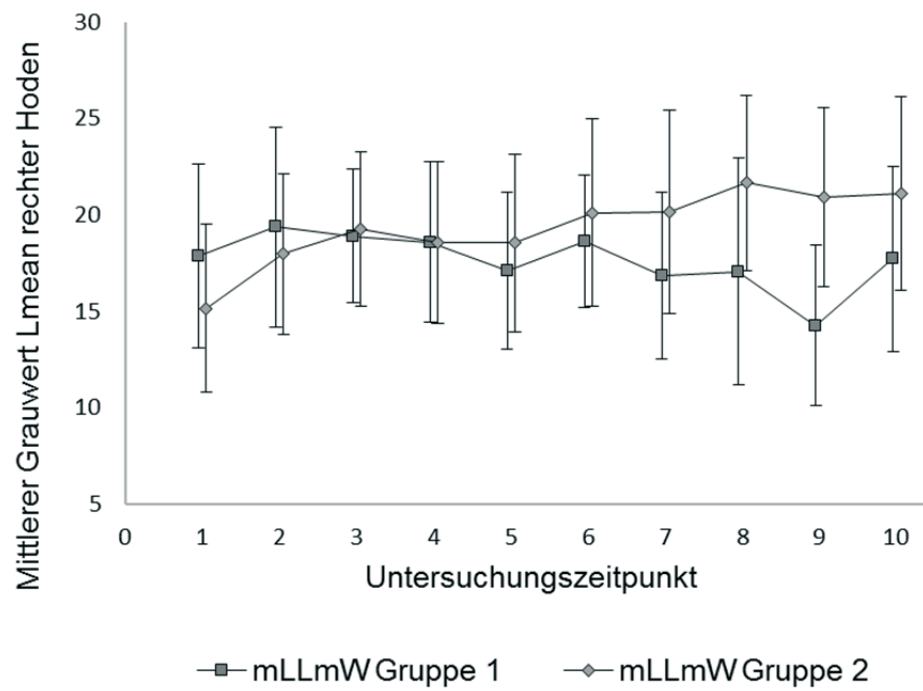


Abbildung 19: Entwicklung des mittleren Lmean des rechten Hodens bei Schafen der Gruppe 1 und 2 in Versuch 1

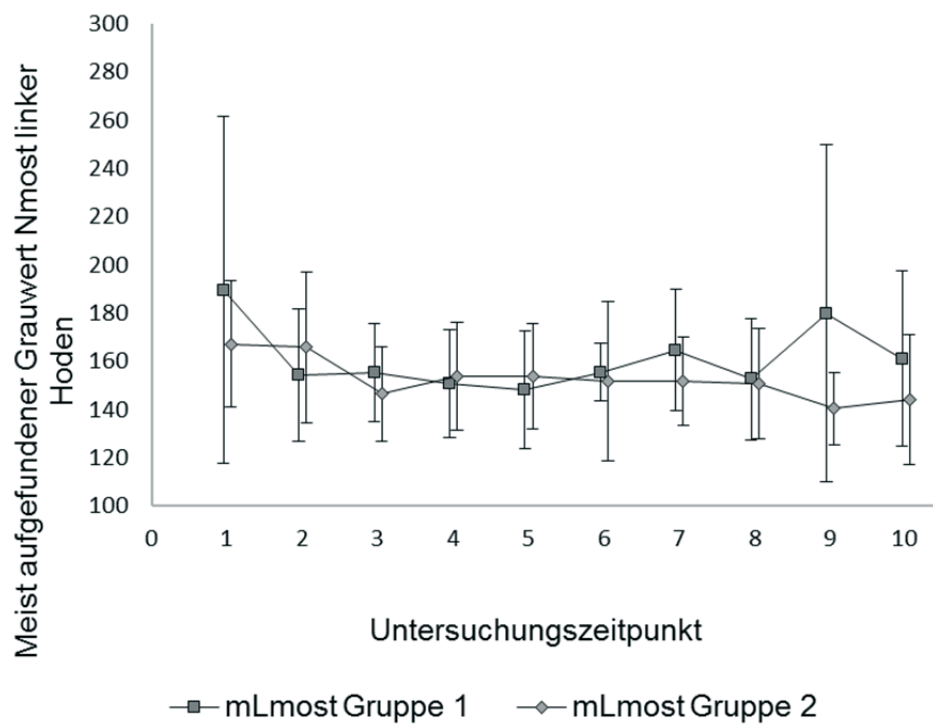


Abbildung 20: Entwicklung des mittleren Nmost des linken Hodens bei Schafen der Gruppe 1 und 2 in Versuch 1

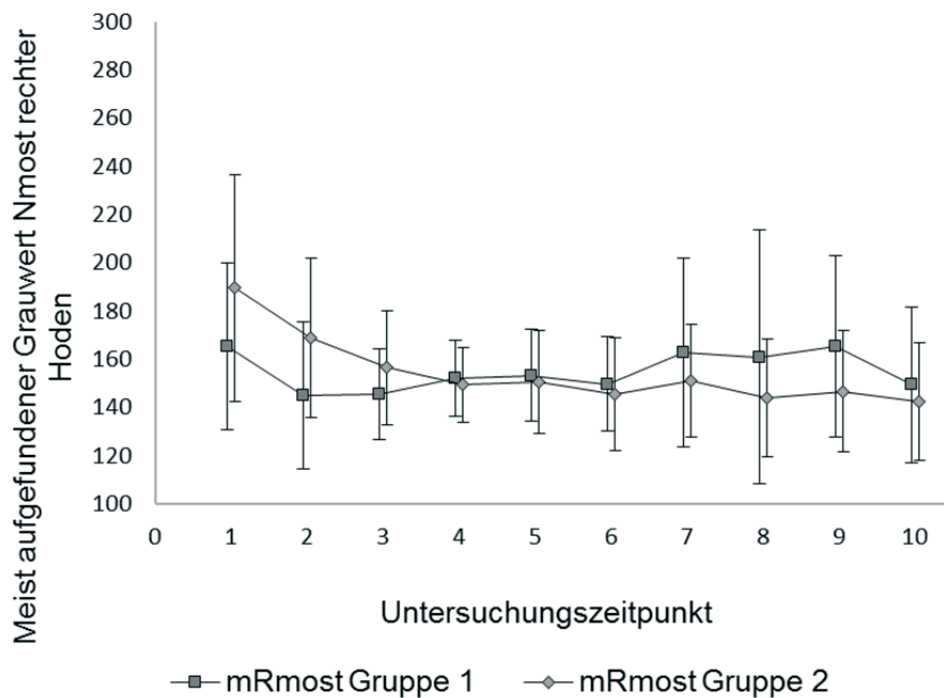


Abbildung 21: Entwicklung des mittleren Nmost des rechten Hodens bei Schafen der Gruppe 1 und 2 in Versuch 1

Für die statistische Auswertung wurden pro Seite die beiden gemessenen Werte zusammengefasst. Das heißt, es wurde von Lmean 1 und 2 und von Nmost 1 und 2 der jeweilige arithmetische Mittelwert gebildet. Es konnte mittels statistischer Verfahren kein Gruppenunterschied ermittelt werden, ein Zeiteffekt wurde nur bei einem Parameter des linken Hodens festgestellt. Der errechnete p-Wert bezüglich der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit auf den Mittelwert von Lmean (mLMW) und Nmost (mmost) des rechten Hodens lag unter der Signifikanzgrenze von $p = 0,05$. Die entsprechenden Werte für den linken Hoden lagen knapp darüber. Klinisch konnten keine Unterschiede zwischen dem rechten und dem linken Hoden festgestellt werden. Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in Tabelle 28 zu finden.

Tabelle 28: Prüfung des Einflusses von Gruppe und Zeit auf die Grauwertparameter Lmean und Nmost mittels zweifaktorieller Varianzanalyse

Variable	Gruppe	Zeit	Wechselwirkung Gruppe x Zeit
mLLMW	0,42	0,0004	0,0940
mRLMW	0,41	0,07	0,0002
mLmost	0,51	0,06	0,1478
mRmost	0,97	0,07	0,0370

mLLMW/mRLMW: Mittelwert von Lmean des rechten (R) und linken (L) Hodens

mLmost/mRmost: Mittelwert von Nmost des rechten (R) und linken (L) Hodens

4.2 Schafe Versuch 2

Nach Ablauf der ersten 10 Untersuchungen wurde mit jeweils 3 Schafen aus Gruppe 1 (Tier 7, 8, 12) und 2 (15,16, 21) eine 2. Versuchsreihe fortgeführt. Über weitere 5 Untersuchungen wurde der Effekt eines 2. Suprelorin®-Implantates getestet. Der jeweilige Ablauf der Untersuchung war identisch mit den vorangegangenen 10 Untersuchungen.

4.2.1 Klinische Untersuchungsbefunde

4.2.1.1 Puls, Atmung, Temperatur, Kontrolle der Kotkonsistenz

Die kompletten Befunde der klinischen Untersuchung der Schafböcke aus Versuch 1 und 2 sind im Tabellenanhang in Tabelle 1 und 2 zu finden. In Tabelle 29 und Tabelle 30 wurden für die Parameter Körpertemperatur (KT), Herzfrequenz pro Minute (HF) und Atemfrequenz pro Minute (A) jeweils der arithmetische Mittelwert (\bar{x}), sowie die Minima und Maxima berechnet.

Tabelle 29: Arithmetischer Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s), sowie die Minima (x min) und Maxima (x max) von Körpertemperatur (KT), Herzfrequenz pro Minute (P) und Atemfrequenz pro Minute (A) der Schafe aus Gruppe 1, Versuch 2, der 5 Untersuchungszeitpunkte (ZP)

ZP	Mittelwert \bar{x}			s			x min			x max		
	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A
11	39,3	82,7	41,3	0,2	4,6	6,1	39,1	80	36	39,5	88	48
12	38,8	89,3	40,0	0,4	8,3	4,0	38,4	80	36	39,2	96	44
13	39,2	94,7	33,3	0,1	6,1	8,3	39,1	88	24	39,3	100	40
14	39,3	101,3	38,7	0,3	10,1	2,3	39,1	92	36	39,6	112	40
15	39,4	96,0	40,0	0,1	6,1	0,0	39,3	88	40	39,5	100	40

KT: Körpertemperatur in °C

P: Herzfrequenz pro Minute

A: Atemfrequenz pro Minute

s: Standardabweichung

x min: kleinster Wert der Messreihe

x max: größter Wert der Messreihe

ZP: Untersuchungszeitpunkt

Tabelle 30: Arithmetischer Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s), sowie die Minima (x min) und Maxima (x max) von Körpertemperatur (KT), Herzfrequenz pro Minute (P) und Atemfrequenz pro Minute (A) der Schafe aus Gruppe 2, Versuch 2, der 5 Untersuchungszeitpunkte (ZP)

ZP	Mittelwert \bar{x}			s			x min			x max		
	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A
11	39,4	89,3	38,7	0,2	10,1	2,3	39,2	80	36	39,5	100	40
12	39,1	85,3	36,0	0,1	9,2	8,0	39,0	80	28	39,2	96	44
13	39,2	100,0	34,7	0,4	20,0	6,1	39,0	80	28	39,7	120	40
14	39,3	97,3	37,3	0,2	4,6	2,3	39,1	92	36	39,5	100	40
15	39,9	96,0	38,7	0,4	6,9	2,3	39,5	88	36	40,2	100	40

KT: Körpertemperatur in °C

P: Herzfrequenz pro Minute

A: Atemfrequenz pro Minute

x min: kleinster Wert der Messreihe

x max: größter Wert der Messreihe

ZP: Untersuchungszeitpunkt

4.2.1.2 Körpergewicht

Der arithmetische Mittelwert des Körpergewichts der 3 Schafe aus Gruppe 1 zum Zeitpunkt der 11. Untersuchung beträgt 54,3 kg. Nach Abschluss von weiteren 4 Messungen ergibt sich ein arithmetischer Mittelwert des Körpergewichts bei allen Schafen von 57,8 kg. Es konnte auch im weiteren Zeitverlauf eine Gewichtszunahme bei allen 3 Tieren erreicht werden.

Der arithmetische Mittelwert des Körpergewichts aller Schafe aus Gruppe 2 zum Zeitpunkt der 11. Untersuchung beträgt 55,5 kg. Nach Ablauf der 5 Messungen erreichen alle Tiere ein durchschnittliches Gewicht von 60,1 kg. Auch bei den 3 Tieren in Gruppe 2 war eine Gewichtszunahme zu verzeichnen. Der zeitliche Verlauf der Entwicklung des Körpergewichtes ist in Abbildung 22 zu finden.

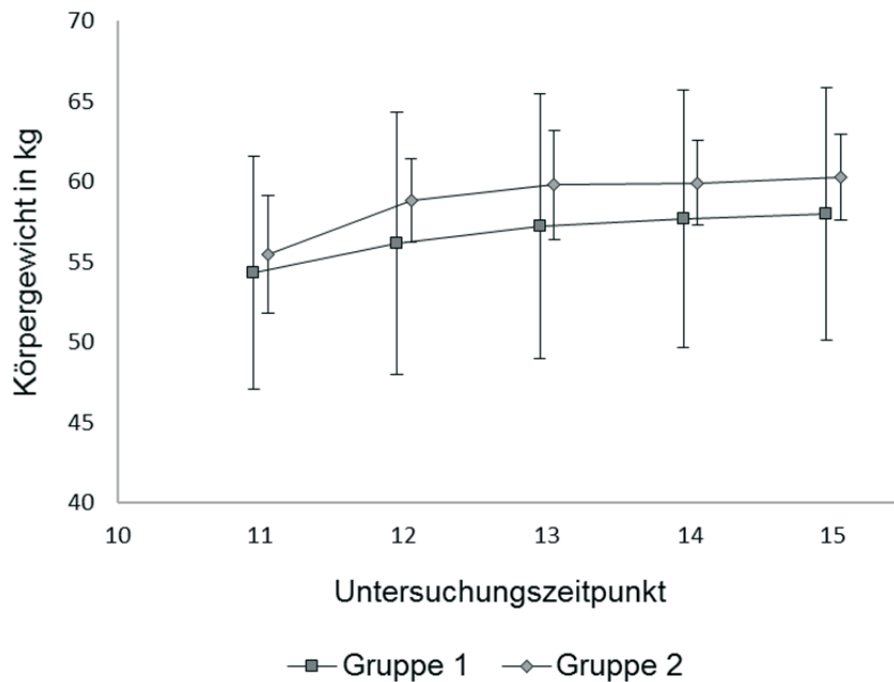


Abbildung 22: Entwicklung des Körpergewichtes als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung der Schafe aus Gruppe 1 und Gruppe 2 in Versuch 2

4.2.1.3 Körpergröße

In Gruppe 1 konnte bei Tier 7 eine geringe Zunahme der Widerristhöhe um 1 cm von 85 cm auf 86 cm gemessen werden. Tier 12 zeigte eine Zunahme der Körpergröße von 78 cm auf 85 cm. Bei Tier 8 verringerte sich die Widerristhöhe von 84 auf 83 cm.

Eine ähnliche Entwicklung konnte in Gruppe 2 festgestellt werden. Bei Tier 15 konnte ein deutliches Wachstum von 79 cm auf 87 cm gemessen werden, bei Tier 21 steigerte sich die Größe von 83 cm auf 88 cm. Tier 16 zeigte keine Erhöhung der Körpergröße. Die Widerristhöhe verringerte sich von 86 cm auf 85 cm. Abbildung 23 zeigt die Entwicklung der Körpergröße während der weiteren 5 Untersuchungen.

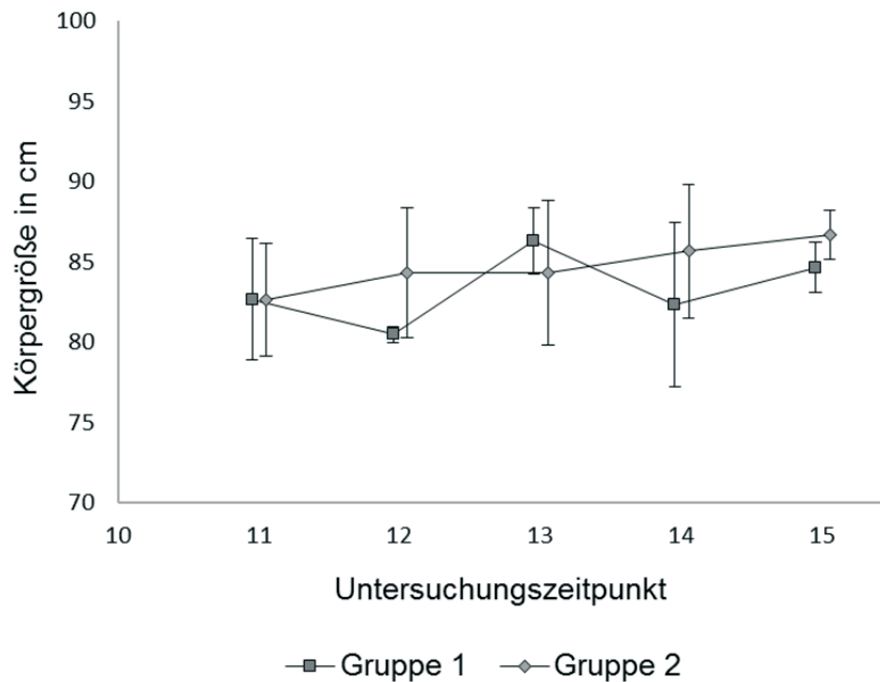


Abbildung 23: Entwicklung der Körpergröße als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung der Schafe aus Gruppe 1 und Gruppe 2 in Versuch 2

4.2.1.4 Gruppenunterschiede

Die Parameter Puls, Atmung, Körpertemperatur und Körpergröße und Körpergewicht wurden mittels zweifaktorieller ANOVA hinsichtlich Zeit- und Gruppeneinfluss untersucht. Ein Gruppenunterschied konnte bei keinem Parameter errechnet werden. Körpertemperatur und Gewicht weisen einen signifikanten Zeiteffekt auf. Es ergibt sich keine Wechselwirkung von Gruppe und Zeit bei allen gemessenen Werten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Faktors Zeit von Pulsfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur und Körpergröße

Variable	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert) Gruppe · Zeit
	Gruppen	Zeit	
Pulsfrequenz	0,75	0,11	0,81
Atemfrequenz	0,43	0,3	0,91
Körpertemperatur	0,09	0,004	0,51
Körpergröße	0,5	0,14	0,33
Körpergewicht	0,68	<0,0001	0,32

4.2.2 Andrologische Befunde

4.2.2.1 Hodenlänge, -breite, -höhe, -umfang

Insgesamt ließ sich, wie in Versuch 1, bei allen Schafen der Hoden und Nebenhoden sehr gut palpieren und voneinander abgrenzen.

In Gruppe 1 konnte nur bei Tier 12 ein deutliches Wachstum des Hoden in allen Dimensionen gemessen werden. Tier 8 zeigte eine deutliche Verkleinerung des Hoden in Länge, Breite und Höhe auf beiden Seiten. Bei Tier 7 konnte ein geringes Wachstum in fast allen Dimensionen gemessen werden, lediglich die Länge des linken Hoden verringerte sich geringfügig von 10,5 cm auf 10,4 cm.

In Gruppe 2 wurde nur bei einem Tier eine deutliche Zunahme der Hodengröße gemessen. Nur Tier 15 zeigte ein Wachstum des Hoden. Tier 16 und 21 zeigten eine Stagnation des Wachstums bzw. eine geringgradige Verkleinerung der Hodenparameter. Nur bei Tier 21 konnte bei der Breite des linken Hoden ein geringgradiges Wachstum von 0,5 cm gemessen werden.

Analog dazu verhielt sich der Hodenumfang. In Gruppe 1 wurde eine Zunahme des Hodenumfangs bei Tier 7 (von 23 cm auf 28cm) und 12 (von 23,5 cm auf 26,5 cm) gemessen, bei Tier 8 verringerte sich der Umfang um 3 cm von 24 cm auf 21 cm.

In Gruppe 2 gab es eine deutliche Zunahme im Umfang bei Tier 15 (von 26,5 cm auf 32,5 cm), ein geringes Wachstum bei Tier 16 (von 26,5 cm auf 28 cm) und eine Verkleinerung des Umfangs bei Tier 21 (von 26 cm auf 25 cm). In Abbildung 24 ist die Entwicklung des Hodenumfangs als Verlauf graphisch dargestellt.

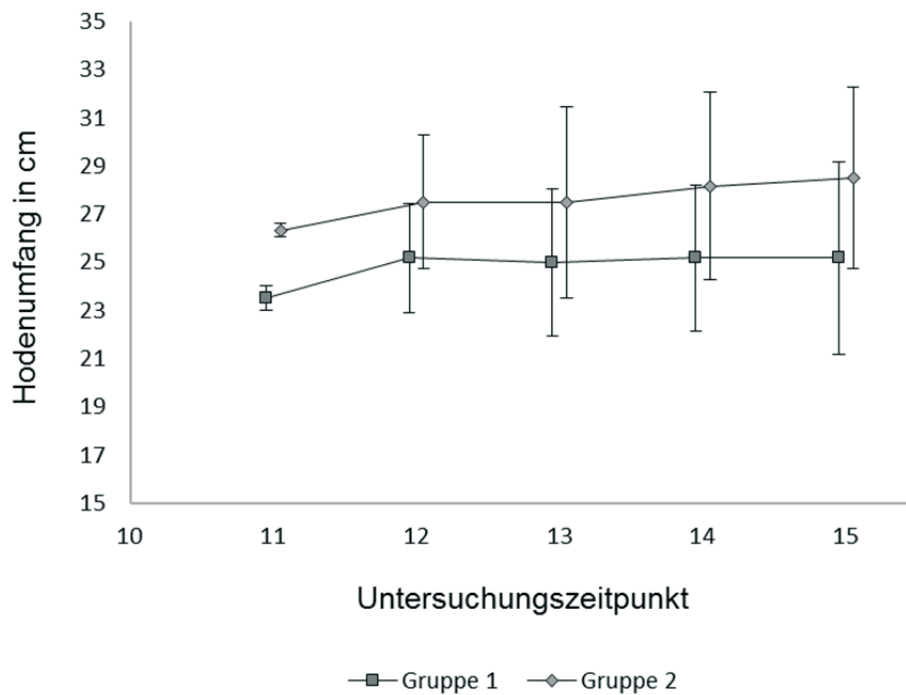


Abbildung 24: Entwicklung des arithmetischen Mittels des Hodenumfangs bei Schafen der Gruppe 1 und 2 aus Versuch 2

Mittels zweifaktorieller Varianzanalyse wurde die Wechselwirkung zwischen Gruppe, Zeit und den Hodendimensionen untersucht. Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Faktors Zeit von Hodenumfang, -länge, -breite und -höhe

Variable	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert) Gruppe · Zeit
	Gruppen	Zeit	
Hodenumfang	0,24	0,51	0,99
Hodenlänge rechts	0,28	0,27	0,43
Hodenbreite rechts	0,25	0,93	0,94
Hodenhöhe rechts	0,29	0,68	0,75
Hodenlänge links	0,11	0,41	0,50
Hodenbreite links	0,07	0,99	0,50
Hodenhöhe links	0,11	0,73	0,77

Bei der Überprüfung des Einflusses von Zeit und Gruppe auf die Hodenparameter Länge, Breite, Höhe und Umfang konnte kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden.

4.2.2.2 Hodenkonsistenz

Die Hodenkonsistenz bei den Schafen der Gruppe 1 lag während der 5 Untersuchungen zwischen 2 (weich-prall-elastisch) und 3 (prall-elastisch), wobei die Werte für rechte und linke Seite gleich waren.

In Gruppe 2 lag die Konsistenz des Hoden zwischen Klasse 2 (weich-prall-elastisch) und Klasse 4 (prall-derb-elastisch). Lediglich einmal gab es einen Unterschied zwischen dem rechten und linken Hoden. In Tabelle 33 ist die Konsistenz als Häufigkeitsauszählung dargestellt.

Tabelle 33: Häufigkeitsauszählung der palperten Hodenkonsistenz des rechten und linken Hodens beider Gruppen in Versuch 1

ZP	Gruppe	Hodenkonsistenz rechts					Hodenkonsistenz links				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
11	1	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0
	2	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0
12	1	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
13	1	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0
	2	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0
14	1	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
15	1	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	2	1	0

ZP: Untersuchungzeitpunkt

Hodenkonsistenz 1: weich-elastisch

Hodenkonsistenz 2: weich-prall-elastisch

Hodenkonsistenz 3: prall-elastisch

Hodenkonsistenz 4: prall-derb-elastisch

Hodenkonsistenz 5: derb-elastisch

Der Gruppenunterschied der Hodenkonsistenz wurde mit dem verallgemeinerten Fisher-Test untersucht. Es konnte bei allen Untersuchungen kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Die p-Werte sind in der folgenden Tabelle 34 zu finden.

Tabelle 34: Gruppenunterschiede der Hodenkonsistenz von Schafböcken aus Versuch 2 mit p-Werten der rechten und linken Seite

Untersuchungszeitpunkt	p-Wert	p-Wert
11	1	1
12	1	1
13	1	1
14	1	1
15	0,4	0,4

Der Gruppenunterschied der Hodenkonsistenz wurde mit dem verallgemeinerten Fisher-Test untersucht. Es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Auf Abbildung 25 und Abbildung 26 sind die Skrotalregionen der Schafe aus Gruppe 1 und 2 kurz vor Kastration dargestellt. Zu erkennen ist auf Abbildung 25, dass die Hoden von Schafbock 8 (2) deutlich kleiner sind, als die der beiden anderen Tiere. Abbildung 26 zeigt die Skrotalregion der Kontrolltiere aus Gruppe 2. Hier waren rein adspektorisch keine markanten Größenunterschiede zu erkennen.

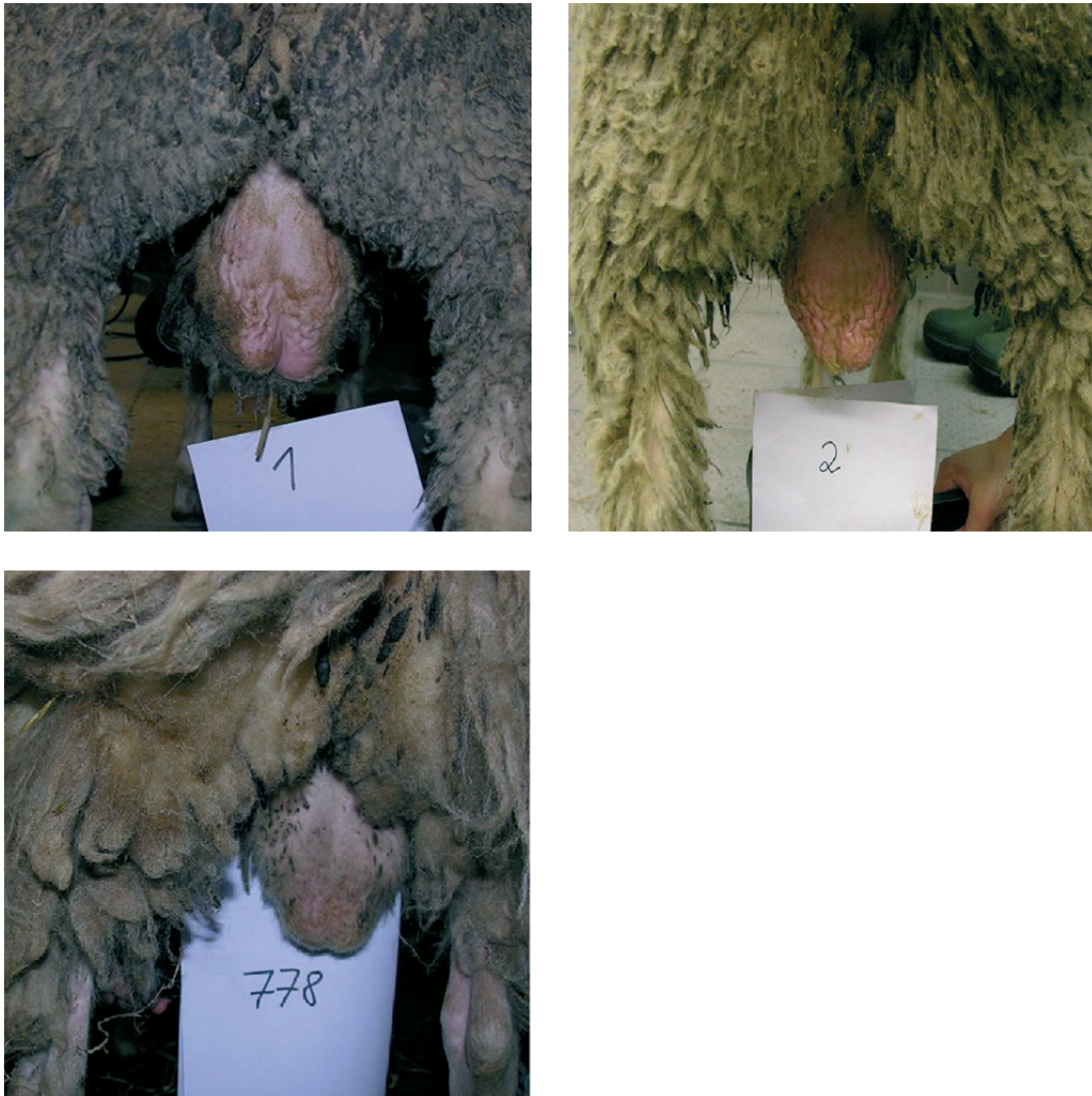


Abbildung 25: Skrotalregion der Schafböcke 7 (1), 8 (2) und 12 (778) aus Gruppe 1 am 15. Untersuchungstag, Ende Versuch 2



Abbildung 26: Skrotalregion der Schafböcke 15 (5), 16 (6) und 21 (781) aus Gruppe 2 am 15. Untersuchungstag, Ende Versuch 2

4.2.3 Spermatologische Untersuchung

4.2.3.1 Massenbewegung, Vorwärtsbewegung, Orts- und Kreisbewegung, Lebend Tot-Färbung

In Gruppe 1 konnte bei Tier 8 und 12 kein Sperma aus dem Nebenhodenschwanz gewonnen werden. Das Ergebnis der Untersuchung ist in Tabelle 35 dokumentiert.

Tabelle 35: Massenbewegung (MBW, Score 0-3), Vorwärtsbeweglichkeit (VB), Orts- und Kreisbewegung (OKB) und die Ergebnisse der Lebend-Tot-Färbung (L/T) in Prozent direkt nach Entnahme der Hoden der Schafe aus Gruppe 1

NR	MBWR	MBWL	VBR	VBL	OKBR	OKBL	LR	LL	TR	TL
7	3	3	70	80	10	10	25	55	75	45
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MBWR/MBWL: Massenbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden

VBR/VBL: Vorwärtsbeweglichkeit Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden

OKBR/OKBL: Orts- und Kreisbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in Prozent

LR/LL: Prozentualer Anteil der lebenden (ungefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

TR/TL: Prozentualer Anteil der toten (gefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

NR: Tiernummer

In Gruppe 2 konnte bei allen 3 Schafen Sekret aus dem Nebenhoden zur weiteren Untersuchung gewonnen werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 36 aufgeführt.

Tabelle 36: Massenbewegung (MBW, Score 0-3), Vorwärtsbeweglichkeit (VB), Orts- und Kreisbewegung (OKB) und die Ergebnisse der Lebend-Tot-Färbung (L/T) in Prozent direkt nach Entnahme der Hoden der Schafe aus Gruppe 2

NR	MBWR	MBWL	VBR	VBL	OKBR	OKBL	LR	LL	TR	TL
15	3	3	60	50	40	50	75	65	25	35
16	3	3	80	60	20	40	61	82	39	18
21	2	3	70	70	10	10	71	69	29	31

MBWR/MBWL:	Massenbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden
VBR/VBL:	Vorwärtsbeweglichkeit Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden
OKBR/OKBL:	Orts- und Kreisbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in Prozent
LR/LL:	Prozentualer Anteil der lebenden (ungefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung
TR/TL:	Prozentualer Anteil der toten (gefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung
NR:	Tiernummer

4.2.3.2 Gruppenunterschied

Das ordinale Merkmal Massenbewegung wurde mit dem exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test untersucht. Der p-Wert lag bei beiden Hodenseiten über der Signifikanzgrenze ($p = 0,4$), es konnte also kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Das Ergebnis der Häufigkeitsauszählung der Massenbewegung ist in Tabelle 37 zu finden.

Tabelle 37: Häufigkeitsauszählung der Massenbewegung der Tiere aus Gruppe 1 und 2 nach Kastration nach 15 Untersuchungen

Gruppe	Massenbewegung rechts				Massenbewegung links			
	0	+	++	+++	0	+	++	+++
1	2	0	0	1	2	0	0	1
2	0	0	1	2	0	0	0	3

Die Merkmale Vorwärtsbewegung, Orts- und Kreisbewegung und der prozentuale Anteil von lebenden und toten Spermien wurde anhand des t-Tests untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 38 aufgeführt. Zu beachten ist, dass zur Auswertung in Gruppe 1 nur ein Tier einbezogen wurde, da bei den anderen beiden kein Sperma gewonnen werden konnte. Somit ergibt sich bei der Leben-Tot-Färbung des rechten Hodens zwar ein p-Wert $< 0,05$, dieser Wert beruht allerdings auf insgesamt nur 4 Tieren. Es wird von einem nicht signifikanten Gruppenunterschied ausgegangen.

Tabelle 38: Vergleich von Gruppe 1 und 2 bei der spermatologischen Untersuchung

Variable	Gruppe	\bar{x}	s	x min	x max	Signifikanz
VBR	1	70,0	0,0	70	70	1,0
	2	70,0	10,0	60	80	
VBL	1	80,0	0,0	80	80	0,23
	2	60,0	10,0	50	70	
OKBR	1	10,0	0,0	10	10	0,53
	2	23,3	15,2	10	40	
OKBL	1	10,0	0,0	10	10	0,43
	2	23,3	20,8	10	50	
LR	1	25,0	0,0	25	25	0,03
	2	69,0	7,2	61	75	
LL	1	55,0	0,0	55	55	0,24
	2	72,0	8,8	65	82	
TR	1	75,0	0,0	75	75	0,03
	2	31,0	7,2	25	39	
TL	1	45,0	0,0	45	45	0,24
	2	28,0	8,8	18	35	

VBR/VBL; Vorwärtsbeweglichkeit Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in %

OKBR/OKBL: Orts- und Kreisbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in %

LR/LL: Prozentualer Anteil der lebenden (ungefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

TR/TL: Prozentualer Anteil der toten (gefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

s: Standardabweichung

\bar{x} : Arithmetischer Mittelwert

x min: Kleinster Wert der Messreihe

x max: Größter Wert der Messreihe

4.2.4 Histologische Untersuchungen

4.2.4.1 Untersuchung Gruppe 1

Entsprechend der spermatologischen Untersuchung konnten bei Tier 8 und 12 im Hoden keine Spermatogenese und im Nebenhoden keine Spermien dargestellt werden. In Tabelle 39 ist die Bewertung der histologischen Untersuchung aufgeführt.

Tabelle 39: Ergebnisse der histologischen Auswertung der Gewebeschnitte nach Kastration nach Abschluss von Versuch 2 der Schafe aus Gruppe 1 anhand eines Scoring-Systems von 1 - 2

NR	HoR	HoL	NHKR	NHKL	NHKÖR	NHKÖL	NHSR	NHSL
7	1	1	1	1	1	1	1	1
8	2	2	2	2	2	2	2	2
12	2	2	2	2	2	2	2	2

HoR/HoL: rechter Hoden bzw. linker Hoden

NHKR/NHKL: Nebenhodenkopf rechts bzw. links

NHKÖR/NHKÖL: Nebenhodenkörper rechts bzw. links

NHSR/NHSL: Nebenhodenschwanz rechts bzw. links

1: Spermatogenese darstellbar

2: keine Spermatogenese darstellbar

NR: Tiernummer

4.2.4.2 Untersuchung Gruppe 2

Entsprechend der spermatologischen Untersuchung konnten bei allen Schafen im Hoden eine Spermatogenese und im Nebenhoden Spermien dargestellt werden. In Tabelle 40 ist die Bewertung der histologischen Untersuchung aufgeführt.

Tabelle 40: Ergebnisse der histologischen Auswertung der Gewebeschnitte nach Kastration nach Abschluss von Versuch 2 der Schafe aus Gruppe 2 anhand eines Scoring-Systems von 1 - 2

NR	HoR	HoL	NHKR	NHKL	NHKÖR	NHKÖL	NHSR	NHSL
15	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1

HoR/HoL: rechter Hoden bzw. linker Hoden

NHKR/NHKL: Nebenhodenkopf rechts bzw. links

NHKÖR/NHKÖL: Nebenhodenkörper rechts bzw. links

NHSR/NHSL: Nebenhodenschwanz rechts bzw. links

1: Spermatogenese darstellbar

2: keine Spermatogenese darstellbar

NR: Tiernummer

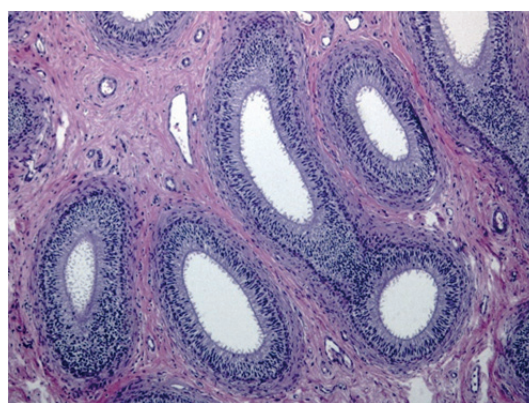
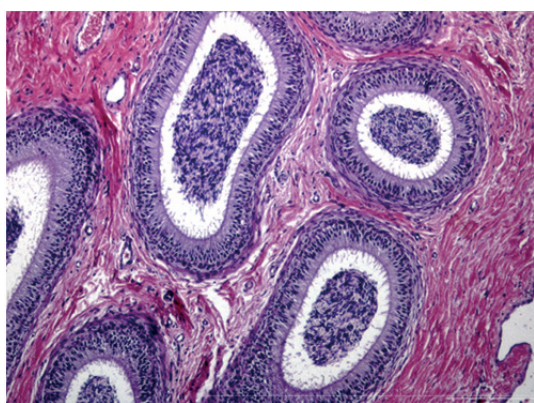
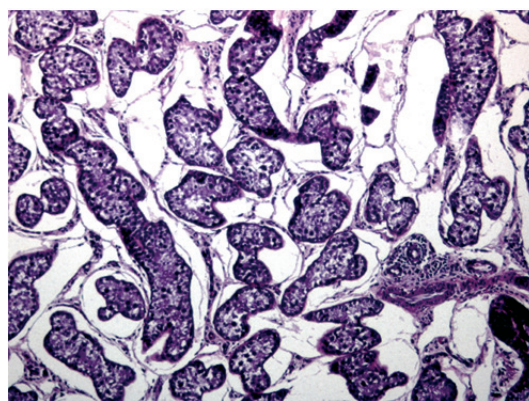
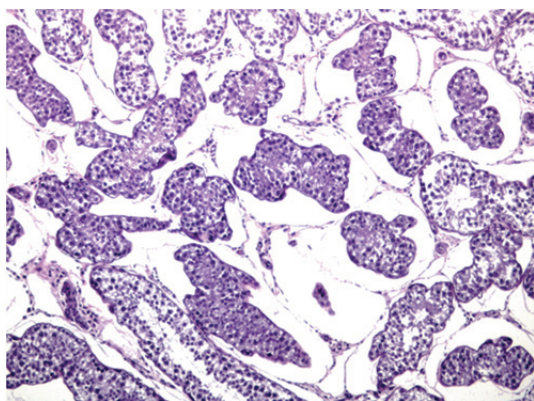
4.2.4.3 Gruppenunterschied

Beide Gruppen wurden mittels des Fisher-Tests verglichen. Es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Tabelle 41: Gruppenvergleich der histologischen Auswertung mit Häufigkeitsauszählung und zugehörigem p-Wert

Variable	Gruppe	Spermatogenese		p-Wert
		1	2	
Hoden und Nebenhoden links	1	1	2	0,4
	2	3	0	
Hoden und Nebenhoden rechts	1	1	2	0,4
	2	3	0	

In Abbildung 27 sind jeweils zum Vergleich die Gewebeanschnitte von Schafen mit normaler (Tier 16) und vollständig unterdrückter Spermatogenese (Tier 8).



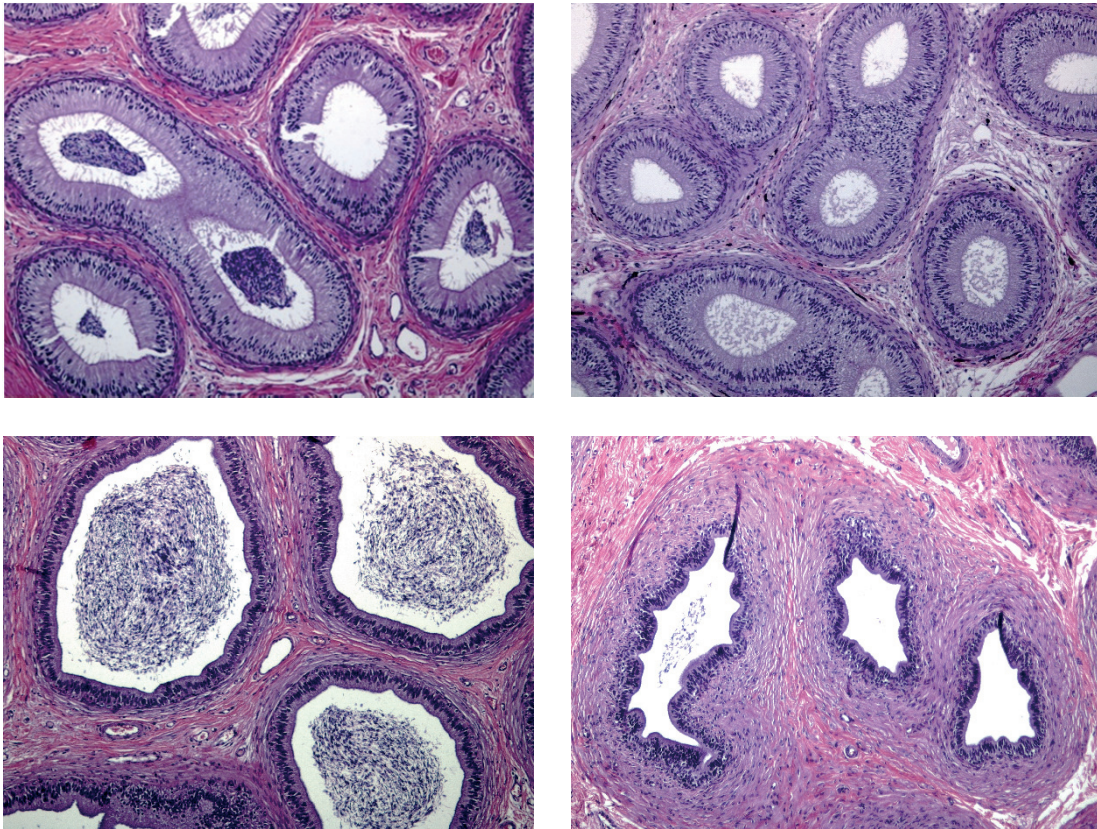


Abbildung 27: Hoden, Nebenhodenkopf, -körper und -schwanz (von oben nach unten) jeweils von einem Schaf mit normaler (links) und vollständig unterdrückter Spermatogenese (rechts) aus Versuch 2, HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung

4.2.5 Hormonanalyse

Die Testosteronwerte von Tier 7 aus Gruppe 1 liegen zwischen 0,53 ng/ml und 1,26 ng/ml, wobei die Tendenz im Verlauf der 5 letzten Untersuchungen sinkend ist. Bei den anderen beiden Tieren aus Gruppe 1 werden Werte zwischen <0,1 ng/ml und 1,74 ng/ml gemessen. Die Hormonkonzentrationen aus Gruppe 2 liegen hier bei Tier 15 zwischen <0,1 ng/ml und 0,63 ng/ml, bei Tier 16 zwischen 0,14 ng/ml und 2,03 ng/ml und bei Tier 22 zwischen 0,15 ng/ml und 2,8 ng/ml. In Tabelle 42 sind zur Übersicht der geometrische Mittelwert, Streufaktoren und Minima und Maxima des Testosterons aufgeführt.

Tabelle 42: Vergleich des geometrischen Mittelwertes (xg), der positive und der negative Streufaktor (SF+/SF-) und der größte (x max) und kleinste (x min) Wert der Messreihe der Testosteronkonzentrationen aus Gruppe 1 und 2, Versuch 2

ZP	Gruppe	xg	SF+	SF-	x min	x max
11	1	0,6	2,3	0,2	0,1	1,4
	2	0,4	1,2	0,1	0,2	1,3
12	1	0,6	2,7	0,1	0,1	1,7
	2	1,1	3,1	0,4	0,4	2,8
13	1	0,5	1,7	0,2	0,1	1,1
	2	0,3	1,3	0,1	<0,1	1,6
14	1	0,3	1,3	0,1	0,1	0,9
	2	0,6	2,2	0,2	0,2	2,2
15	1	0,4	1,1	0,1	<0,1	0,9
	2	0,7	1,8	0,3	0,4	0,9

ZP: Untersuchungszeitpunkt

s: Standardabweichung

x min: kleinster Wert der Messreihe

x max: größter Wert der Messreihe

xg: geometrischer Mittelwert

SF +/-: positiver und negativer Streufaktor

In Abbildung 28 ist der Testosteronkonzentrationsverlauf als geometrisches Mittel mit positivem Fehlerbalken SF+ (geometrischer Mittelwert x Streufaktor) und negativem Fehlerbalken SF- (geometrischer Mittelwert / Streufaktor) als Vergleich beider Gruppen über die letzten 5 Untersuchungen dargestellt.

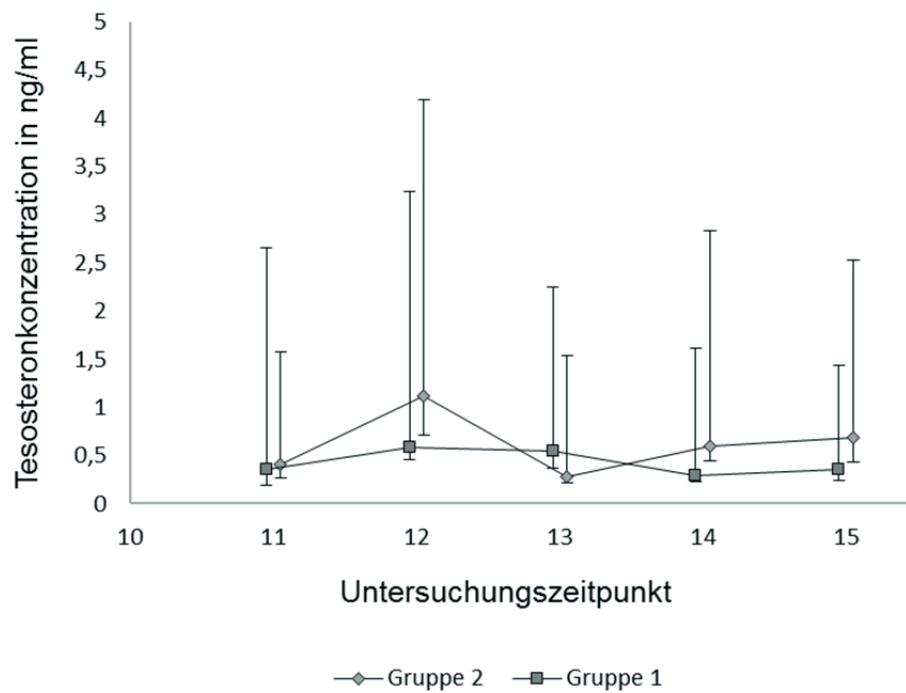


Abbildung 28: Verlauf der Testosteronkonzentration der Schafe aus Gruppe 1 (3 Tiere) und 2 (3 Tiere) mit dem geometrischen Mittelwert und SF+ und SF- als positiver und negativer Fehlerbalken in Versuch 2

Um den individuellen Unterschied der Testosteronkonzentration zu verdeutlichen sind in den folgenden Abbildungen die Testosteronkonzentrationen aller Tiere einer Gruppe mit den absoluten Werten dargestellt.

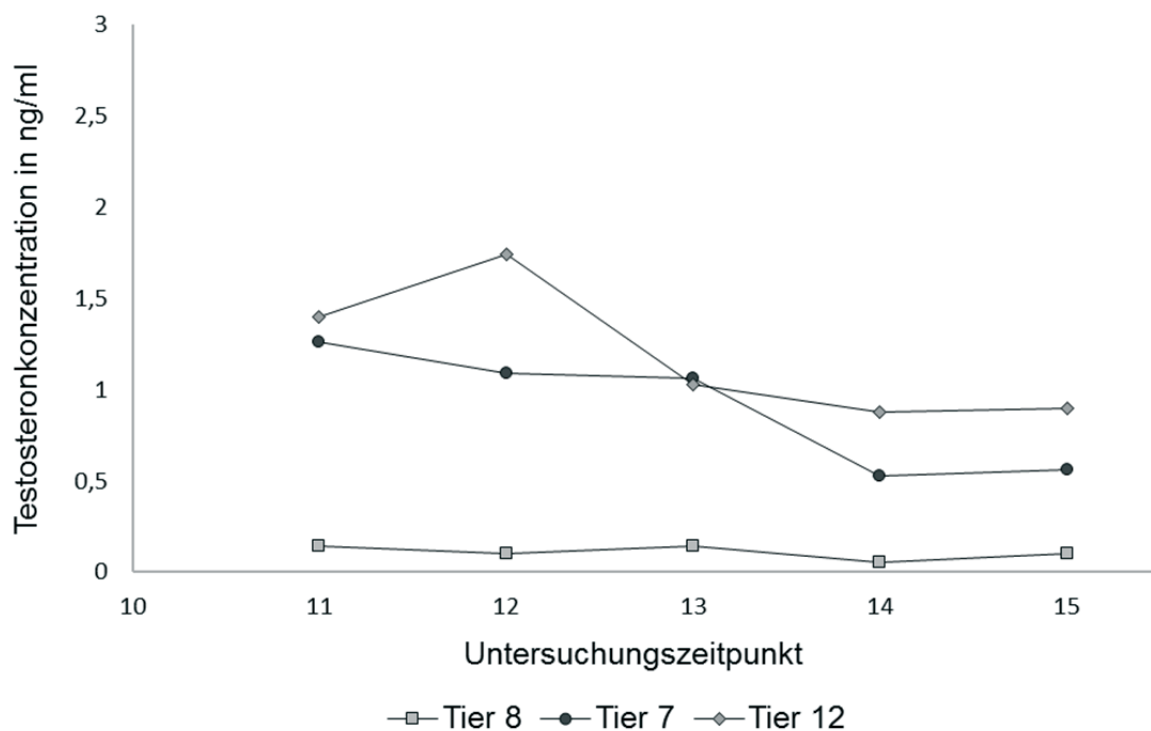


Abbildung 29: Verlauf der Testosteronkonzentration der Schafböcke aus Gruppe 1, Versuch 2

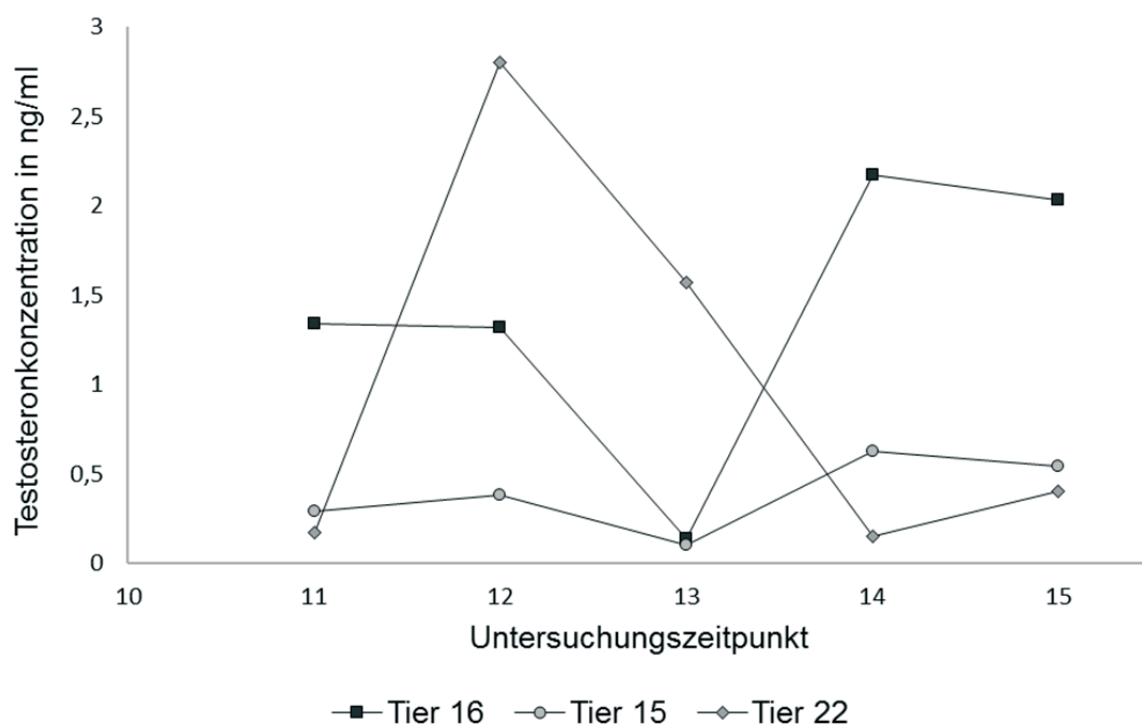


Abbildung 30: Verlauf der Testosteronkonzentration der Schafböcke aus Gruppe 2, Versuch 2

Mittels zweifaktorieller Varianzanalyse wurden der Gruppenunterschied, der Zeiteffekt und die Wechselwirkung von Zeit und Gruppe untersucht. Es konnte bei dem Verlauf über die letzten 5 Untersuchungen kein signifikanter Unterschied mehr nachgewiesen werden.

Tabelle 43: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Faktors Zeit

Variable	Gruppe	Zeit	Wechselwirkung Gruppe · Zeit
Testosteronkonzentration	0,83	0,61	0,46

4.2.6 Sonographische Untersuchung

In Gruppe 1 und 2 traten im Verlauf keine pathologischen Veränderungen auf und das untersuchte Gewebe stellte sich, wie in Versuch 1 beschrieben, dar.

4.2.7 Grauwertanalyse

Der Lmean (Mittelwert der Grauwertverteilung) betrug in Gruppe 1 an Untersuchung 11 auf der linken Seite 22,1 und am rechten Hoden 18,8. Bei der 15. Untersuchung konnte am linken Hoden der Wert 19,1 und am rechten Hoden der Wert 16,9 gemessen werden. In Gruppe 2 wurde an Untersuchung 11 ein Lmean am linken Hoden von 23,9 und am rechten 22,0 gemessen. An Untersuchung 15 lag der Lmean links bei 22,4 und rechts bei 23,0.

Der Nmost (Modalwert für die am häufigsten auftretenden Grauwertpixel) der Gruppe 1 betrug am linken Hoden bei der 11. Untersuchung 134,2, am rechten 128,7. Bei der letzten Untersuchung waren es links 140,8 und rechts 145,0. In Gruppe 2 betrug der Nmost am 11. Untersuchungstag am linken Hoden 138,7 und am rechten Hoden 133,8. Am 15. Untersuchungstag links 135,7 und rechts 142,3.

In Tabelle 44 findet man das Ergebnis der qGSA mit den entsprechenden Mittelwerten der Nmost- und Lmean-Werte und der dazugehörigen Standardabweichung s.

Tabelle 44: Ergebnis der qGSA des Lmean und Nmost der Schafböcke aus Versuch 2, Gruppe 1 und 2

ZP	Gruppe	mLLmW	s l	mRLmW	s r	mLmost	s l	mRmost	s r
11	1	22,1	1,9	18,8	1,8	134,2	8,0	128,7	7,2
	2	23,9	1,5	22,0	3,7	138,7	6,6	133,8	5,2
12	1	21,5	1,7	19,4	3,3	145,5	6,1	138,7	12,9
	2	22,5	2,4	20,6	5,1	124,5	9,7	159,7	8,0
13	1	20,8	3,5	18,3	1,6	133,5	11,8	142,7	21,3
	2	21,6	1,8	21,0	2,6	139,7	15,5	148,7	23,0
14	1	19,5	4,1	15,3	4,9	153,0	23,4	158,3	13,4
	2	22,3	1,7	19,9	2,6	134,5	5,2	144,0	7,4
15	1	19,1	6,1	16,9	4,1	140,8	24,2	145,0	18,2
	2	22,4	1,9	23,0	1,9	135,7	6,0	142,3	18,6

mLLmW: Mittelwert von Lmean 1 und 2 der linken Hodenseite

mRLmW: Mittelwert von Lmean 1 und 2 der rechten Hodenseite

mRmost: Mittelwert von Nmost 1 und 2 der rechten Hodenseite

mLmost: Mittelwert von Nmost 1 und 2 der linken Hodenseite

s r/l: Standardabweichung rechte/linke Seite

ZP: Untersuchungszeitpunkt

Die Verlaufsentwicklung des mittleren Lmean und des Nmost der Graustufenanalyse aus Versuch 2 sind in Abbildung 31 bis Abbildung 34 dargestellt.

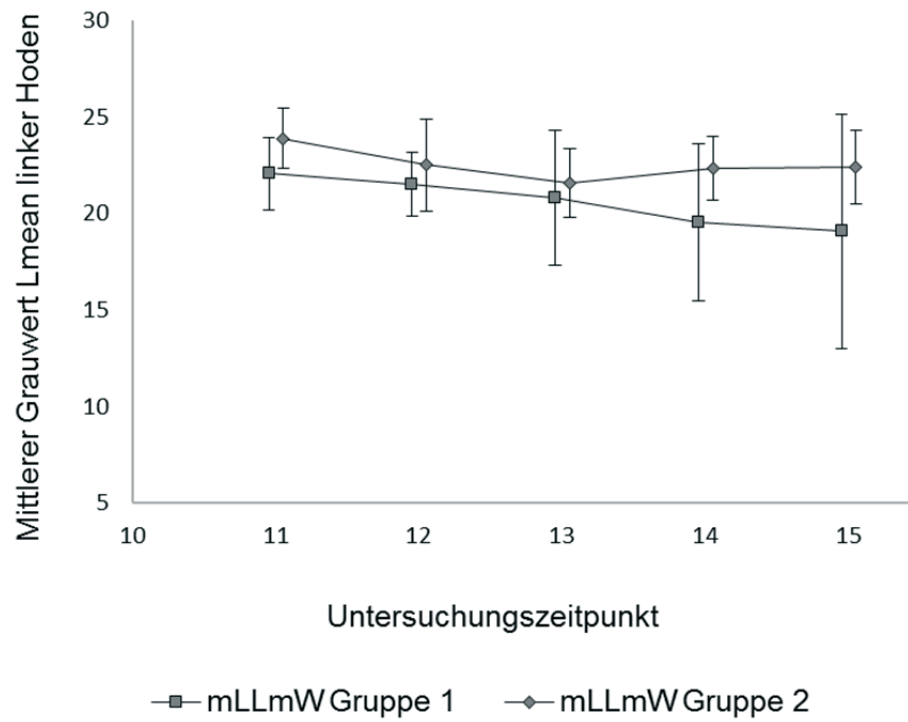


Abbildung 31: Entwicklung des mittleren Lmean des linken Hodens bei Schafen der Gruppe 1 und 2 in Versuch 2

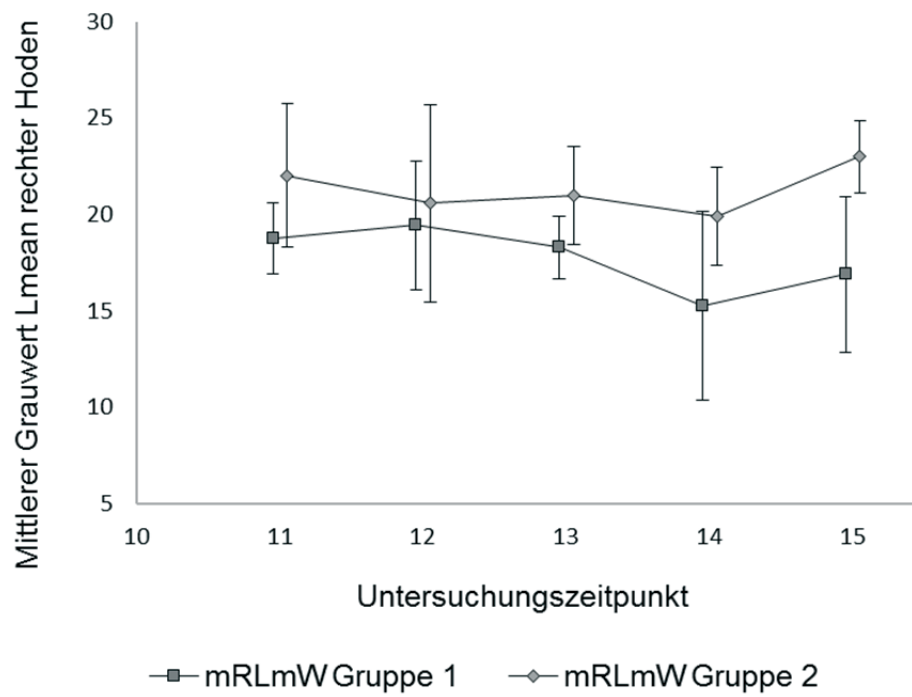


Abbildung 32: Entwicklung des mittleren Lmean des rechten Hodens bei Schafen der Gruppe 1 und 2 in Versuch 2

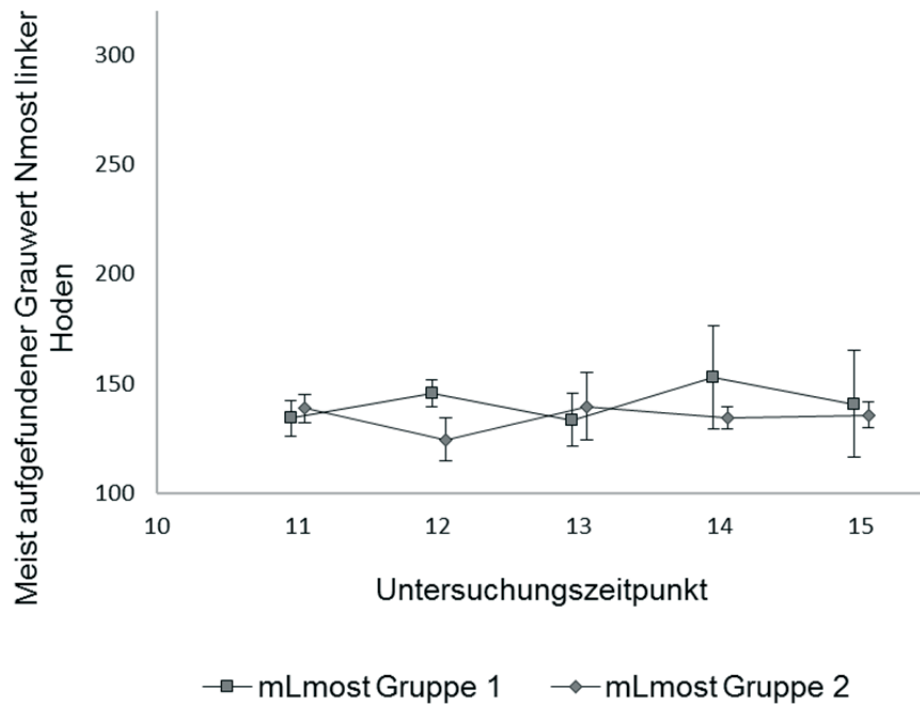


Abbildung 33: Entwicklung des mittleren Nmost des linken Hodens bei Schafen der Gruppe 1 und 2 in Versuch 2

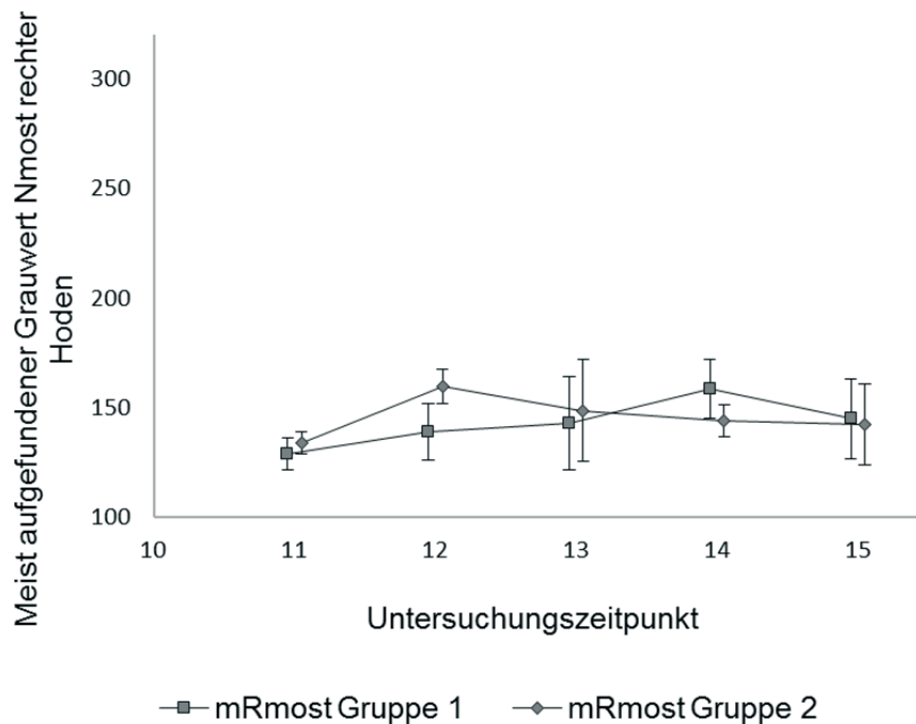


Abbildung 34: Entwicklung des mittleren Nmost des rechten Hodens bei Schafen der Gruppe 1 und 2 in Versuch 2

Der errechnete p-Wert bezüglich der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit auf den Mittelwert von Lmean (mLMW) und Nmost (mRmost) lag über der Signifikanzgrenze von $p = 0,05$. Es konnte statistisch kein Gruppenunterschied zwischen beiden Gruppen und kein Zeiteffekt bezüglich der Grauwertanalyse nachgewiesen werden.

Tabelle 45: Prüfung des Einflusses von Gruppe und Zeit auf die Grauwertparameter Lmean und Nmost mittels zweifaktorieller Varianzanalyse

Variable	Gruppe	Zeit	Wechselwirkung Gruppe · Zeit
mLLMW	0,39	0,29	0,75
mRLMW	0,07	0,60	0,72
mLmost	0,42	0,68	0,14
mRmost	0,67	0,16	0,32

mLLMW/mRLMW: Mittelwert von Lmean des rechten (R) und linken (L) Hodens

mLmost/mRmost: Mittelwert von Nmost des rechten (R) und linken (L) Hodens

4.3 Ziegen

4.3.1 Klinische Untersuchungsbefunde

4.3.1.1 Puls, Atmung, Temperatur, Kontrolle der Kotkonsistenz

Die kompletten Befunde der klinischen Untersuchung sind im Tabellenanhang in Tabelle 64 zu finden. In Tabelle 46 und Tabelle 47 wurden für die Parameter Körpertemperatur, Herzfrequenz pro Minute und Atemfrequenz pro Minute jeweils der arithmetische Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s) sowie die Minima und Maxima berechnet.

Tabelle 46: Arithmetischer Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s), sowie die Minima (x min) und Maxima (x max) von Körpertemperatur (KT), Herzfrequenz pro Minute (P) und Atemfrequenz pro Minute (A) der Ziegen aus Gruppe 1, Versuch 1, der 10 Untersuchungszeitpunkte

ZP	Mittelwert \bar{x}			s			x min			x max		
	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A
1	39,4	133,3	32,0	0,2	41,6	4,0	39,2	100	28	39,6	180	36
2	38,5	100,0	25,3	0,3	13,9	6,1	38,2	84	20	38,7	108	32
3	39,7	124,0	76,0	0,5	4,0	26,2	39,1	120	48	40,0	128	100
4	39,4	130,0	56,0	0,2	11,1	12,0	39,3	120	44	39,6	142	68
5	39,0	89,3	60,7	0,2	9,2	15,0	38,9	84	46	39,2	100	76
6	39,0	86,7	64,0	0,3	14,1	6,9	38,8	72	60	39,3	100	72
7	39,6	138,7	54,7	0,4	16,7	9,2	39,3	120	44	40,1	152	60
8	39,2	86,7	48,0	0,1	2,3	8,0	39,1	84	40	39,3	88	56
9	39,5	122,7	44,0	0,2	16,2	14,4	39,3	108	32	39,7	140	60
10	39,7	114,7	39,3	0,1	12,9	6,4	39,6	100	32	39,0	124	44

KT: Körpertemperatur in °C

P: Herzfrequenz pro Minute

Ergebnisse

A: Atemfrequenz pro Minute
s: Standardabweichung
x min: kleinster Wert der Messreihe
x max: größter Wert der Messreihe
ZP: Untersuchungszeitpunkt

Tabelle 47: Arithmetischer Mittelwert (\bar{x}), die Standardabweichung (s), sowie die Minima (x min) und Maxima (x max) von Körpertemperatur (KT), Herzfrequenz pro Minute (P) und Atemfrequenz pro Minute (A) der Ziegen aus Gruppe 2, Versuch 1, der 10 Untersuchungszeitpunkte

ZP	Mittelwert \bar{x}			s			x min			x max		
	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A	KT	P	A
1	39,2	134,7	21,3	0,0	40,1	2,3	39,2	104	20	39,2	180	24
2	38,8	109,3	24,0	0,3	18,5	6,9	38,4	98	20	39,0	120	32
3	39,9	128,7	84,0	0,2	13,3	24,3	39,7	114	70	40,1	140	112
4	39,6	134,7	60,0	0,1	14,1	8,0	39,5	120	52	39,7	148	68
5	39,0	85,3	42,7	0,1	4,6	6,4	38,9	80	38	39,1	88	50
6	38,9	93,3	73,3	0,3	6,1	26,0	38,7	88	48	39,2	100	100
7	39,5	118,7	69,3	0,6	16,2	27,2	39,1	100	48	40,2	128	100
8	39,4	110,7	33,3	0,4	16,2	2,3	38,9	92	32	39,7	120	36
9	39,2	121,3	44,0	0,1	10,1	4,0	39,2	112	40	39,3	132	48
10	39,1	110,7	42,0	0,3	10,1	2,0	38,9	100	40	39,4	120	44

KT: Körpertemperatur in °C
P: Herzfrequenz pro Minute
A: Atemfrequenz pro Minute
s: Standardabweichung

x min: kleinster Wert der Messreihe

x max: größter Wert der Messreihe

ZP: Untersuchungszeitpunkt

Die durchschnittliche Körpertemperatur der Ziegen aus Gruppe 1 lag zwischen 38,5°C und 39,7°C, bei Ziegen aus Gruppe 2 lag sie zwischen 38,7°C und 39,6°C. Es konnten Maximalwerte von 40,2°C gemessen werden. Alle Ziegen besaßen zu jedem Zeitpunkt eine physiologische Kotkonsistenz.

4.3.1.2 Körpergewicht

Der arithmetische Mittelwert des Körpergewichts aller Ziegen aus Gruppe 1 zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung beträgt 21,9 kg. Nach Abschluss von 10 Messungen ergibt sich ein

arithmetischer Mittelwert des Körpergewichts bei allen Ziegen von 30,7 kg.

Der arithmetische Mittelwert des Körpergewichts aller Ziegen aus Gruppe 2 zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung beträgt 24,4 kg. Nach Ablauf von 10 Messungen erreichen alle Tiere ein durchschnittliches Gewicht von 36,3 kg. Die Zunahmen des Körpergewichts mit Standardabweichung beider Gruppen im Vergleich sind in Abbildung 35 graphisch dargestellt.

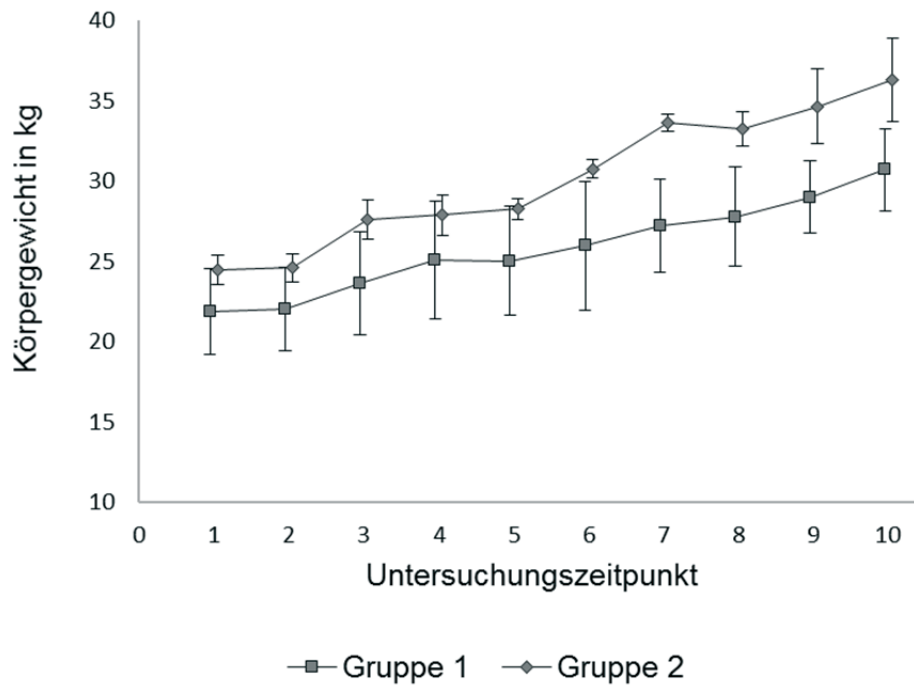


Abbildung 35: Entwicklung des Körpergewichtes der Ziegen aus Gruppe 1 und 2 über den Zeitraum von 10 Untersuchungsintervallen

4.3.1.3 Körpergröße

Für die Ziegenböcke aus Gruppe 1 konnte zu Beginn der Messungen ein durchschnittlicher Wert der Widerristhöhe von 57,5 cm und in Gruppe 2 von 58,3 cm gemessen werden. Zum Zeitpunkt der 10. Untersuchung waren die Ziegen aus Gruppe 1 67,8 cm und die Ziegen aus Gruppe 2 72,7 cm groß. Den Wachstumsverlauf der Körpergröße mit Standardabweichung ist Abbildung 36 zu entnehmen.

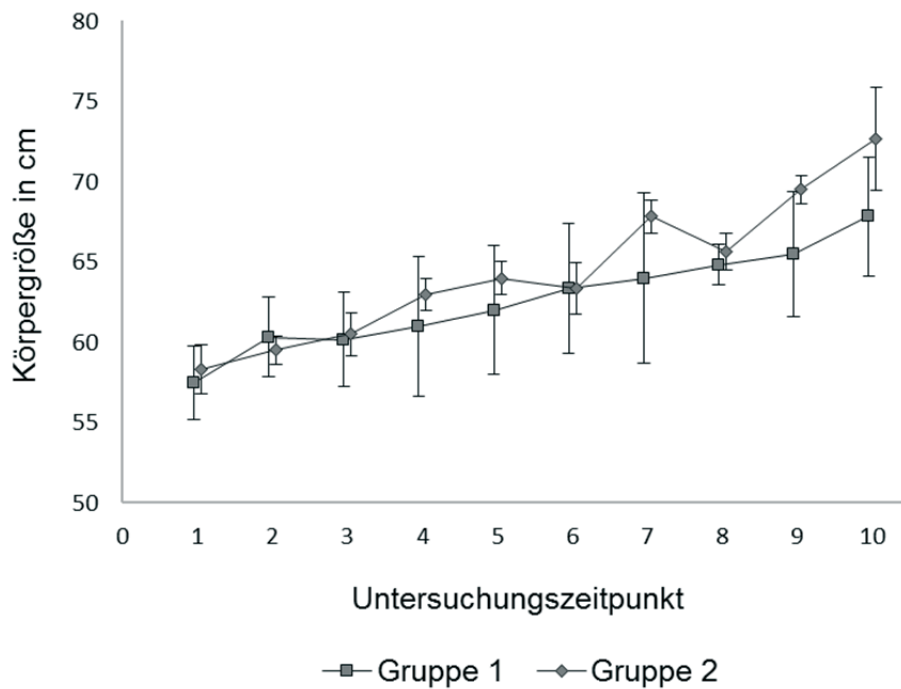


Abbildung 36: Entwicklung der Körpergröße der Ziegen aus Gruppe 1 und 2 über den Zeitraum von 10 Untersuchungsintervallen

4.3.1.4 Gruppenunterschiede

Bei allen gemessenen Parametern kann kein Gruppenunterschied festgestellt aber ein deutlicher Zeiteffekt ermittelt werden. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ergab nur bei Gewicht und Körpergröße einen signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse sind in Tabelle 48 dargestellt.

Tabelle 48: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Faktors Zeit von Pulsfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur und Körpergröße

Variable	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert) Gruppe · Zeit
	Gruppen	Zeit	
Pulsfrequenz	0,60	0,0001	0,79
Atemfrequenz	0,84	<0,0001	0,54
Körpertemperatur	0,80	<0,0001	0,21
Körpergröße	0,41	<0,0001	0,03
Körpergewicht	0,07	<0,0001	0,0006

4.3.2 Andrologische Befunde

4.3.2.1 Hodenlänge, -breite, -höhe, -umfang

Insgesamt ließ sich bei allen Ziegen der Hoden und Nebenhoden sehr gut palpieren und voneinander abgrenzen.

Die Ergebnisse der andrologischen Untersuchung mit den Parametern Länge, Breite, Höhe, Umfang und Konsistenz des Hodens sind im Tabellenanhang in Tabelle 66 aufgeführt. In Gruppe 1 konnte nur bei Tier 1 ein deutliches Größenwachstum des Hodens über 10 Untersuchungen gemessen werden. Bei Ziegenbock 2 konnte in der Hodenlänge lediglich ein Wachstum von 0,5 cm verzeichnet werden, Breite und Höhe blieben gleich oder verringerten sich etwas. Bei Tier 3 vergrößerte sich die Hodenlänge rechts von 8,5 cm auf 9,2 cm, auf der linken Seite nahm die Länge ab. Auch bei Höhe und Breite des Hodens waren hier auf beiden Seiten unterschiedliche Zunahmen bzw. Abnahmen der Werte zu verzeichnen. Die Hoden von Tier 2 und 3 fielen bei der Adspektion bereits durch ihre geringe Größe auf.

In Gruppe 2 konnte bei Tier 4 und 5 eine geringe Größenzunahme gemessen werden, was bei Tier 6 nicht der Fall war. Hier konnte in der Länge des linken Hoden sogar eine Abnahme verzeichnet werden.

Der durchschnittliche Hodenumfang zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung bei Ziegen der Gruppe 1 betrug 16,0 cm, bei den Ziegenböcken aus Gruppe 2 21,2 cm.

Der Umfang vergrößerte sich bei allen Tieren aus Gruppe 1, wobei er bei Tier 1 von 18,0 cm auf 22,5 cm, bei Tier 2 von 12,0 cm auf 15,0 cm und bei Tier 3 von 18,0 cm auf 22,5 cm anstieg.

In Gruppe 2 konnte ebenfalls eine Zunahme des Hodenumfangs bei allen 3 Ziegen gemessen werden. Der Umfang erhöhte sich bei Tier 4 von 22,0 cm auf 27,5 cm, bei Tier 5 von 19,0 cm auf 26,0 cm und bei Tier 6 von 20,0 cm auf 26,0 cm. Die Berechnung des arithmetischen Mittelwerts am 10. Untersuchungszeitpunkt ergab einen Hodenumfang von 20,0 cm bei Gruppe 1 und 26,5 cm bei Gruppe 2. Der Verlauf der Entwicklung des Hodenumfanges als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung ist in Abbildung 37 graphisch dargestellt.

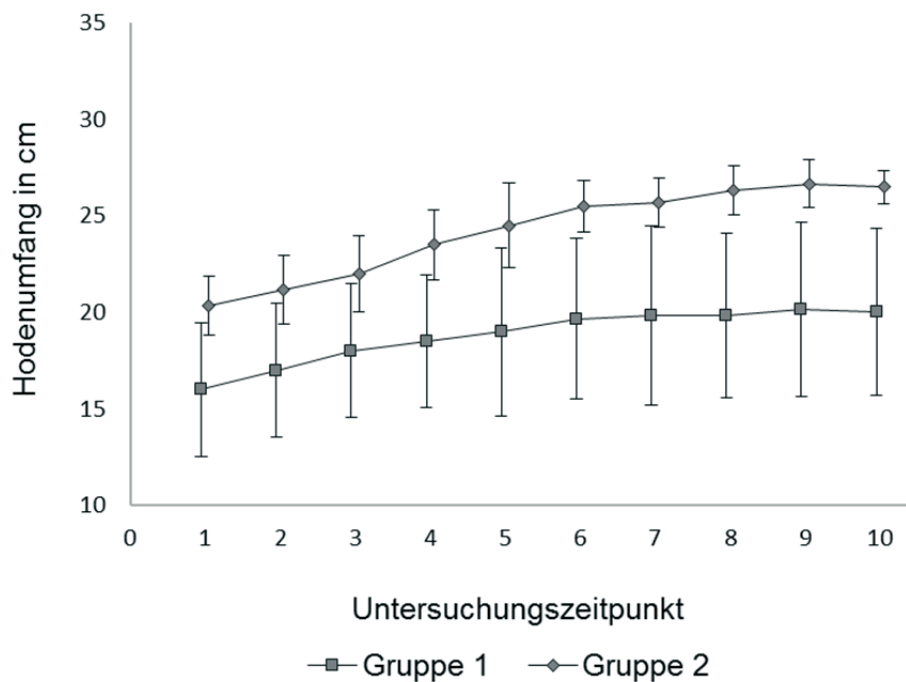


Abbildung 37: Entwicklung des arithmetischen Mittels mit Standardabweichung des Hodenumfangs über 10 Untersuchungsintervalle bei Ziegen der Gruppe 1 und 2

Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in Tabelle 49 mit entsprechenden p-Werten dargestellt. Bei allen Parametern kann ein Zeiteffekt nachgewiesen werden. Bei der Überprüfung des Einflusses von Gruppe auf Höhe und Länge des rechten Hoden konnten p-Werte $< 0,05$ ermittelt werden. Nur bei Hodenumfang und Höhe des rechten Hoden kann bezüglich der Wechselwirkung Gruppe und Zeit ein signifikanter Unterschied errechnet werden.

Tabelle 49: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Faktors Zeit von Hodenumfang, -länge, -breite und -höhe

Variable	Haupteffekte (p-Wert)		Wechselwirkung (p-Wert) Gruppe · Zeit
	Gruppen	Zeit	
Hodenumfang	0,09	$<0,0001$	0,0003
Hodenlänge rechts	$<0,0001$	$<0,0001$	0,4986
Hodenbreite rechts	0,07	0,0023	0,5477
Hodenhöhe rechts	$<0,0001$	$<0,0001$	0,0278
Hodenlänge links	0,08	$<0,0001$	0,4796
Hodenbreite links	0,08	0,0003	0,2046
Hodenhöhe links	0,09	$<0,0001$	0,1280

4.3.2.2 Hodenkonsistenz

Die Hodenkonsistenz bei den Ziegen der Gruppe 1 lag während der 10 Untersuchungen zwischen Klasse 2 (weich-prall-elastisch) und Klasse 4 (prall-derb-elastisch), wobei die Werte für den rechten und den linken Hoden gleich waren.

In Gruppe 2 blieb die Konsistenz des Hodens konstant bei prall-elastisch. In Tabelle 50 ist die Konsistenz als Häufigkeitsauszählung dargestellt.

Tabelle 50: Häufigkeitsauszählung der palperten Hodenkonsistenz des rechten und linken Hodens beider Gruppen in Versuch 1

ZP	Gruppe	Hodenkonsistenz rechts					Hodenkonsistenz links				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	1	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
2	1	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
3	1	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
4	1	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
5	1	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
6	1	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
7	1	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
8	1	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
9	1	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0
10	1	0	0	1	2	0	0	0	1	2	0
	2	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0

ZP: Untersuchungszeitpunkt

Hodenkonsistenz 1: weich-elastisch

Hodenkonsistenz 2: weich-prall-elastisch

Hodenkonsistenz 3: prall-elastisch

Hodenkonsistenz 4: prall-derb-elastisch

Hodenkonsistenz 5: derb-elastisch

Der Gruppenunterschied der Hodenkonsistenz wurde mit dem verallgemeinerten Fisher-Test untersucht. War nur eine Spalte in der Kontingenztafel besetzt (Konsistenz bei allen Tieren gleich) konnte kein p-Wert errechnet werden. Es konnte bei allen Untersuchungen kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Die p-Werte sind in der folgenden Tabelle 51 zu finden.

Tabelle 51: Gruppenunterschiede der Hodenkonsistenz von Ziegenböcken aus Versuch 1 mit p-Werten der rechten und linken Seite

Untersuchungszeitpunkt	p-Wert	p-Wert
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	-	-
5	-	-
6	-	-
7	1	1
8	0,4	0,4
9	-	-
10	0,4	0,4

Auf Abbildung 38 ist auf der rechten Seite Tier 2 (Gruppe 1) und auf der linken Seite Tier 4 (Gruppe 2) zu sehen. Deutlich zu erkennen ist der Größenunterschied der Hoden beider Tiere. Das Bild wurde zum Zeitpunkt der 10. Untersuchung aufgenommen.



Abbildung 38: Skrotalregion der Tiere 2 (B, rechts, Gruppe 1) und 4 (A, links, Gruppe 2) am 10. Untersuchungstag

4.3.3 Spermatologische Untersuchung

4.3.3.1 Massenbewegung, Vorwärtsbewegung, Orts- und Kreisbewegung, Lebend Tot-Färbung

In Gruppe 1 konnten bei Ziege 2 im Nebenhodenschwanzanschnitt keine Spermien nachgewiesen werden. Bei Ziege 1 und 3 konnten in beiden Nebenhoden Spermien nachgewiesen werden. Das Ergebnis der spermatologischen Untersuchung ist in Tabelle 52 dargestellt.

Tabelle 52: Massenbewegung (MBW, Score 0-3), Vorwärtsbeweglichkeit (VB), Orts- und Kreisbewegung (OKB) und die Ergebnisse der Lebend-Tot-Färbung (L/T) in Prozent direkt nach Entnahme der Hoden der Ziegen aus Gruppe 1

NR	MBWR	MBWL	VBR	VBL	OKBR	OKBL	LR	LL	TR	TL
1	3	3	50	40	20	10	81	77	19	23
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	3	3	20	40	20	10	68	71	32	29

Ergebnisse

MBWR/MBWL:	Massenbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden
VBR/VBL:	Vorwärtsbeweglichkeit Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden
OKBR/OKBL:	Orts- und Kreisbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in Prozent
LR/LL:	Prozentualer Anteil der lebenden (ungefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung
TR/TL:	Prozentualer Anteil der toten (gefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung
NR:	Tiernummer

In Gruppe 2 konnten bei allen Ziegenböcken Spermien im Sekret des Nebenhodens nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 53 aufgeführt.

Tabelle 53: Massenbewegung (MBW, Score 0-3), Vorwärtsbeweglichkeit (VB), Orts- und Kreisbewegung (OKB) und die Ergebnisse der Lebend-Tot-Färbung (L/T) in Prozent direkt nach Entnahme der Hoden der Ziegen aus Gruppe 2

NR	MBWR	MBWL	VBR	VBL	OKBR	OKBL	LR	LL	TR	TL
4	3	3	10	10	10	20	30	35	70	65
5	3	3	20	20	20	20	30	35	70	65
6	3	3	30	40	10	20	45	50	55	50

MBWR/MBWL:	Massenbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden
VBR/VBL:	Vorwärtsbeweglichkeit Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden
OKBR/OKBL:	Orts- und Kreisbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in Prozent
LR/LL:	Prozentualer Anteil der lebenden (ungefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

TR/TL:	Prozentualer Anteil der toten (gefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung
NR:	Tiernummer

4.3.3.2 Gruppenunterschiede

Das ordinale Merkmal Massenbewegung wurde mit dem exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test untersucht. Der p-Wert lag bei beiden Hodenseiten mit $p = 1,0$ über der Signifikanzgrenze, es konnte also kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Das Ergebnis der Häufigkeitsauszählung der Massenbewegung ist in Tabelle 54 zu finden.

Tabelle 54: Häufigkeitsauszählung der Massenbewegung der Tiere aus Gruppe 1 und 2 nach Kastration nach 10 Untersuchungen

Gruppe	Massenbewegung rechts				Massenbewegung links			
	0	+	++	+++	0	+	++	+++
1	1	0	0	2	1	0	0	2
2	0	0	0	3	0	0	0	3

Die Merkmale Vorwärtsbewegung, Orts- und Kreisbewegung und der prozentuale Anteil von lebenden und toten Spermien wurde anhand des t-Tests untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 55 aufgeführt. Wie bei der Massenbewegung konnte auch bei der Vorwärtsbewegung kein signifikanter Gruppenunterschied gemessen werden. Allerdings konnte bei der Orts- und Kreisbewegung des Spermas des linken Hodens ein signifikanter Gruppenunterschied gemessen werden, der p-Wert liegt hier bei $< 0,0001$. Auch bei der Lebend-Tot-Färbung konnte im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied errechnet werden.

Tabelle 55: Vergleich von Gruppe 1 und 2 bei der spermatologischen Untersuchung mit der Auswertung des t-Tests und der zugehörigen Signifikanz

Variable	Gruppe	\bar{x}	s	x min	x max	Signifikanz
VBR	1	35,0	21,2	20	50	0,35
	2	20,0	10,0	10	30	
VBL	1	40,0	0,0	40	40	0,24
	2	23,3	15,3	10	40	
OKBR	1	20,0	0,0	20	20	0,22
	2	13,3	5,8	10	20	
OKBL	1	10,0	0,0	10	10	<0,0001
	2	20,0	0,0	20	20	
LR	1	74,5	9,2	68	81	0,016
	2	35,0	8,7	30	45	
LL	1	74,0	4,2	71	77	0,016
	2	40,0	8,7	35	50	
TR	1	25,5	9,2	19	32	0,016
	2	65,0	8,7	55	70	
TL	1	26,0	4,2	23	29	0,016
	2	60,0	8,7	50	65	

VBR/VBL; Vorwärtsbeweglichkeit Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in %

OKBR/OKBL: Orts- und Kreisbewegung Sperma aus rechtem bzw. linkem Hoden in %

LR/LL: Prozentualer Anteil der lebenden (ungefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

TR/TL: Prozentualer Anteil der toten (gefärbten) Spermien nach Auszählung der Lebend-Tot-Färbung

s: Standardabweichung

\bar{x} : Arithmetischer Mittelwert

x min: Kleinster Wert der Messreihe

x max: Größter Wert der Messreihe

4.3.4 Histologische Untersuchung

4.3.4.1 Untersuchung Gruppe 1

Entsprechend der spermatologischen Untersuchung konnten im Gegensatz zu den Ziegenböcken 1 und 3 bei Tier 2 keine Spermatogenese im Hoden und keine Spermien in Nebenhoden nachgewiesen werden. In Tabelle 56 ist die Bewertung der histologischen Untersuchung aufgeführt.

Tabelle 56: Ergebnisse der histologischen Auswertung der Gewebeschnitte nach Kastration der Ziegen aus Gruppe 1 anhand eines Scoring-Systems von 1 - 2

NR	HoR	HoL	NHKR	NHKL	NHKÖR	NHKÖL	NHSR	NHSL
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	1	1	1	1	1	1	1	1

HoR/HoL: rechter Hoden bzw. linker Hoden

NHKR/NHKL: Nebenhodenkopf rechts bzw. links

NHKÖR/NHKÖL: Nebenhodenkörper rechts bzw. links

NHSR/NHSL: Nebenhodenschwanz rechts bzw. links

1: Spermatogenese darstellbar

2: keine Spermatogenese darstellbar

NR: Tiernummer

4.3.4.2 Untersuchung Gruppe 2

Bei allen Ziegen aus Gruppe 2 konnten eine Spermatogenese im Hoden und Spermien im Nebenhoden gefunden werden. In Tabelle 57 ist die Bewertung der histologischen Untersuchung aufgeführt.

Tabelle 57: Ergebnisse der histologischen Auswertung der Gewebeschnitte nach Kastration der Ziegen aus Gruppe 2 anhand eines Scoring-Systems von 1-2

NR	HoR	HoL	NHKR	NHKL	NHKÖR	NHKÖL	NHSR	NHSL
4	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1

HoR/HoL: rechter Hoden bzw. linker Hoden

NHKR/NHKL: Nebenhodenkopf rechts bzw. links

NHKÖR/NHKÖL: Nebenhodenkörper rechts bzw. links

NHSR/NHSL: Nebenhodenschwanz rechts bzw. links

1: Spermatogenese darstellbar

2: keine Spermatogenese darstellbar

NR: Tiernummer

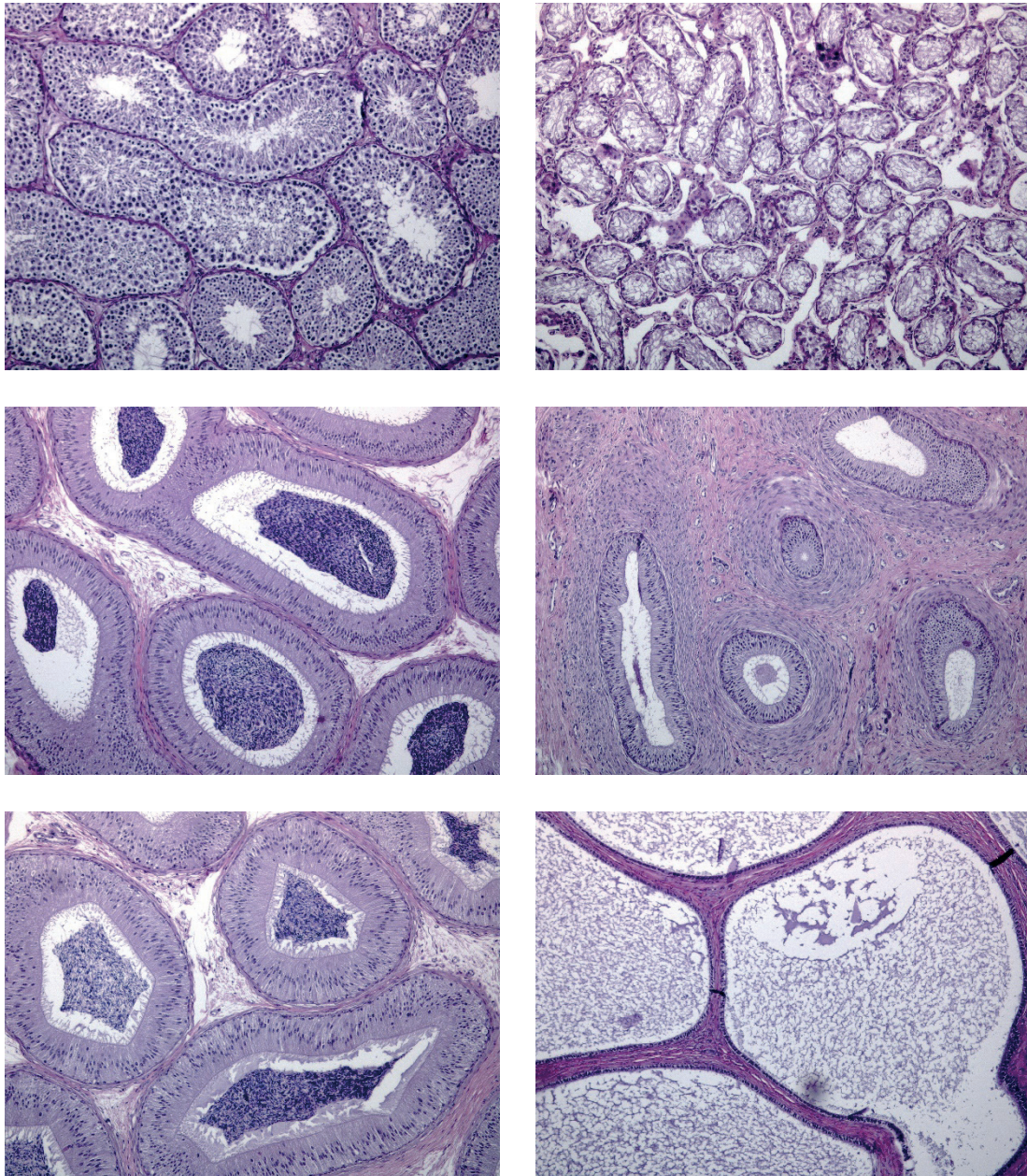
4.3.4.3 Gruppenunterschiede

Beide Gruppen wurden mittels des Fisher-Tests verglichen. Es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Tabelle 58: Gruppenvergleich der histologischen Auswertung mit Häufigkeitsauszählung und zugehörigem p-Wert

Variable	Gruppe	Spermatogenese		p-Wert
		1	2	
Hoden und Nebenhoden links	1	2	1	1
	2	3	0	
Hoden und Nebenhoden rechts	1	2	1	1
	2	3	0	

In Abbildung 39 sind jeweils zum Vergleich die Gewebeanschnitte von Ziegen mit normaler (Tier 5, Gruppe 2) und unterdrückter Spermatogenese (Tier 2, Gruppe 1) dargestellt.



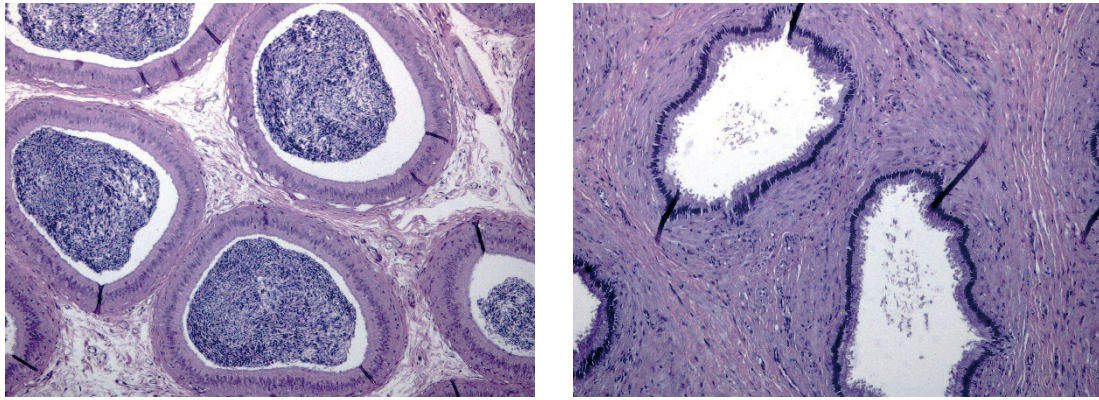


Abbildung 39: Hoden, Nebenhodenkopf, -körper und -schwanz (von oben nach unten) jeweils von einer Ziege mit normaler (links) und vollständig unterdrückter Spermatogenese (rechts), HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung

4.3.5 Hormonanalyse

In Gruppe 1 liegen die Testosteronwerte von Tier 1 zwischen 7,25 ng/ml an Tag 1 und 4,59 ng/ml an Tag 10. Der Maximalwert von 14,66 ng/ml wird an Untersuchung 6 gemessen. Die Werte von Ziege 2 liegen zu Beginn der Untersuchung bei 5,7 ng/ml und zuletzt bei 1,99 ng/ml. Der Maximalwert von 10,61 wird hier auch bei der 6. Untersuchung gemessen. Bei Ziege 3 bewegen sich die Hormonkonzentrationen zwischen Beginn und Ende der Untersuchungen zwischen 5,32 ng/ml und 5,01 ng/ml, das Maximum von 15,05 ng/ml wird an Untersuchung 5 erreicht.

In Gruppe 2 lag bei Tier 4 die Testosteronkonzentration zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung bei 2,28 ng/ml und bei Untersuchung 10 bei 5,93 ng/ml. Der Maximalwert von 13,86 ng/ml wurde an Untersuchung 7 erreicht. Bei Ziege 5 lagen die Werte zwischen 0,94 ng/ml und 7,03 ng/ml, das Maximum von 10,34 ng/ml wurde an Untersuchung 9 gemessen. Ziege 6 erreichte Werte zwischen 1,94 ng/ml und 5,81 ng/ml zu Beginn und zum Ende der Untersuchung. Der Maximalwert von 10,15 ng/ml wurde an Untersuchung 8 gemessen.

In Tabelle 59 findet man die Berechnung des geometrischen Mittelwertes, der Streufaktoren und die Standardabweichung aller Ziegen aus Gruppe 1 und 2.

Tabelle 59: Vergleich des geometrischen Mittelwertes (xg), der positive und der negative Streufaktor (SF+/SF-) und der größte (x max) und kleinste (x min) Wert der Messreihe der Testosteronkonzentrationen in ng/ml der Ziegen aus Gruppe 1 und 2

ZP	Gruppe	xg	SF+	SF-	x min	x max
1	1	6,0	7,1	5,1	5,3	7,3
	2	1,6	2,6	1,0	0,9	2,3
2	1	5,6	6,3	5,0	5,0	6,3
	2	0,6	1,7	0,2	0,2	1,9
3	1	7,7	8,9	6,7	7,0	9,0
	2	2,5	2,8	2,2	2,2	2,5
4	1	6,6	10,4	4,2	4,1	10,3
	2	0,5	0,9	0,2	0,2	0,9
5	1	9,5	17,0	5,4	5,0	15,1
	2	0,9	3,5	0,2	0,3	4,2
6	1	11,6	14,3	9,4	10,1	14,7
	2	0,4	0,6	0,3	0,3	0,5
7	1	6,9	9,8	4,9	5,1	10,1
	2	8,8	18,4	4,3	3,8	13,9
8	1	6,5	7,6	5,6	5,5	7,2
	2	9,9	10,5	9,3	9,3	10,2
9	1	4,3	5,5	3,3	3,3	5,2
	2	7,7	10,0	5,8	6,1	10,2
10	1	3,6	5,9	2,2	2,0	5,0
	2	6,2	6,9	5,6	5,8	7,0

ZP: Untersuchungszeitpunkt

s: Standardabweichung

x min: kleinster Wert der Messreihe

x max: größter Wert der Messreihe

xg: geometrischer Mittelwert

SF +/-: positiver und negativer Streufaktor

In Abbildung 40 ist der Testosteronkonzentrationsverlauf als geometrisches Mittel mit positivem Fehlerbalken (geometrischer Mittelwert x Streufaktor) und negativem Fehlerbalken (geometrischer Mittelwert / Streufaktor) als Vergleich beider Gruppen über die 10 Untersuchungen dargestellt.

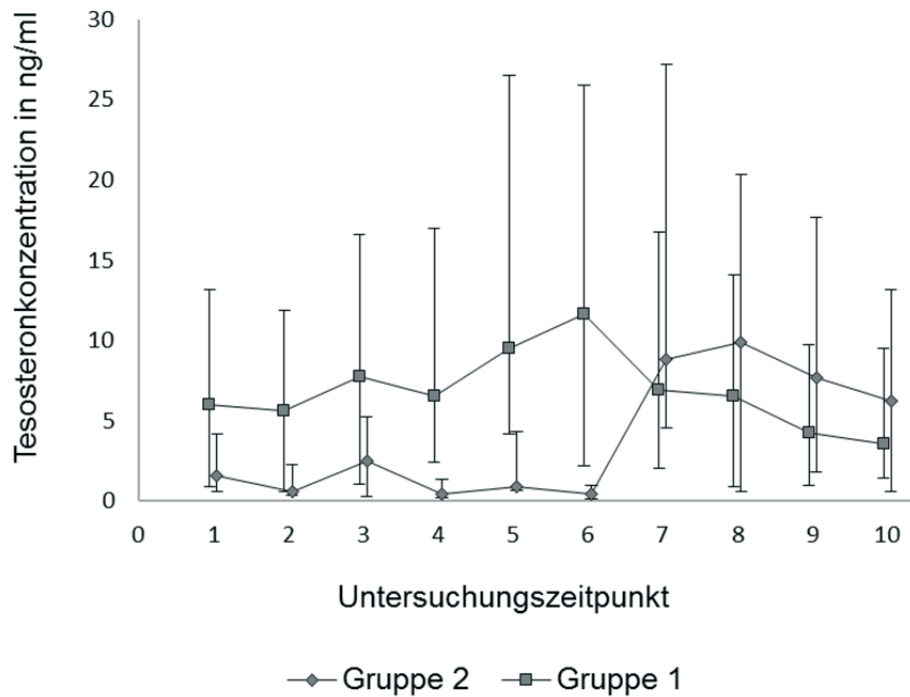


Abbildung 40: Verlauf der Testosteronkonzentration der Ziegen aus Gruppe 1 und 2 mit dem geometrischen Mittelwert und SF+ und SF- als positiver und negativer Fehlerbalken

Deutlich zu erkennen ist, dass die Werte aus Gruppe 2 zu Beginn der Untersuchung deutlich unter denen aus Gruppe 1 liegen. Der Kurvenverlauf kreuzt sich am 7. Untersuchungszeitpunkt, sodass am Ende des Versuches die Testosteronkonzentration der Tiere aus Gruppe 1 unter denen der Gruppe 2 liegt.

Mittels zweifaktorieller Varianzanalyse wurde die Wechselwirkung von Zeit und Gruppe untersucht. Der p-Wert liegt bei $< 0,0001$. Es konnte auch für den Gruppen- und Zeiteffekt über die 10 Untersuchungen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Tabelle 60: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Faktors Zeit

Variable	Gruppe	Zeit	Wechselwirkung Gruppe · Zeit
Testosteronkonzentration	0,005	$<0,0001$	$<0,0001$

4.3.6 Sonographische Untersuchung

In der sonographischen Untersuchung stellten sich Hoden und Nebenhoden wie bei den Schafen beschrieben dar. Es gab hier keinen sonographisch erkennbaren Artenunterschied. Durch die deutlich verringerte Größe des Hoden von Tier 2 waren zum Ende der Untersuchung Hoden und Nebenhoden fast gleich groß. Tier 4 hatte im Vergleich zu den anderen Tieren einen relativ kleinen Nebenhodenschwanz, welcher sich auch nur schwer abbilden ließ.

Wie bei den Schafen konnten alle beschriebenen Bereiche des Nebenhoden und Hoden abgebildet werden und das Mediastinum testis war zu jeder Zeit auffindbar. In Abbildung 41 sind die sonographisch darstellbaren Strukturen des Ziegenhoden und -nebenhoden exemplarisch gezeigt.

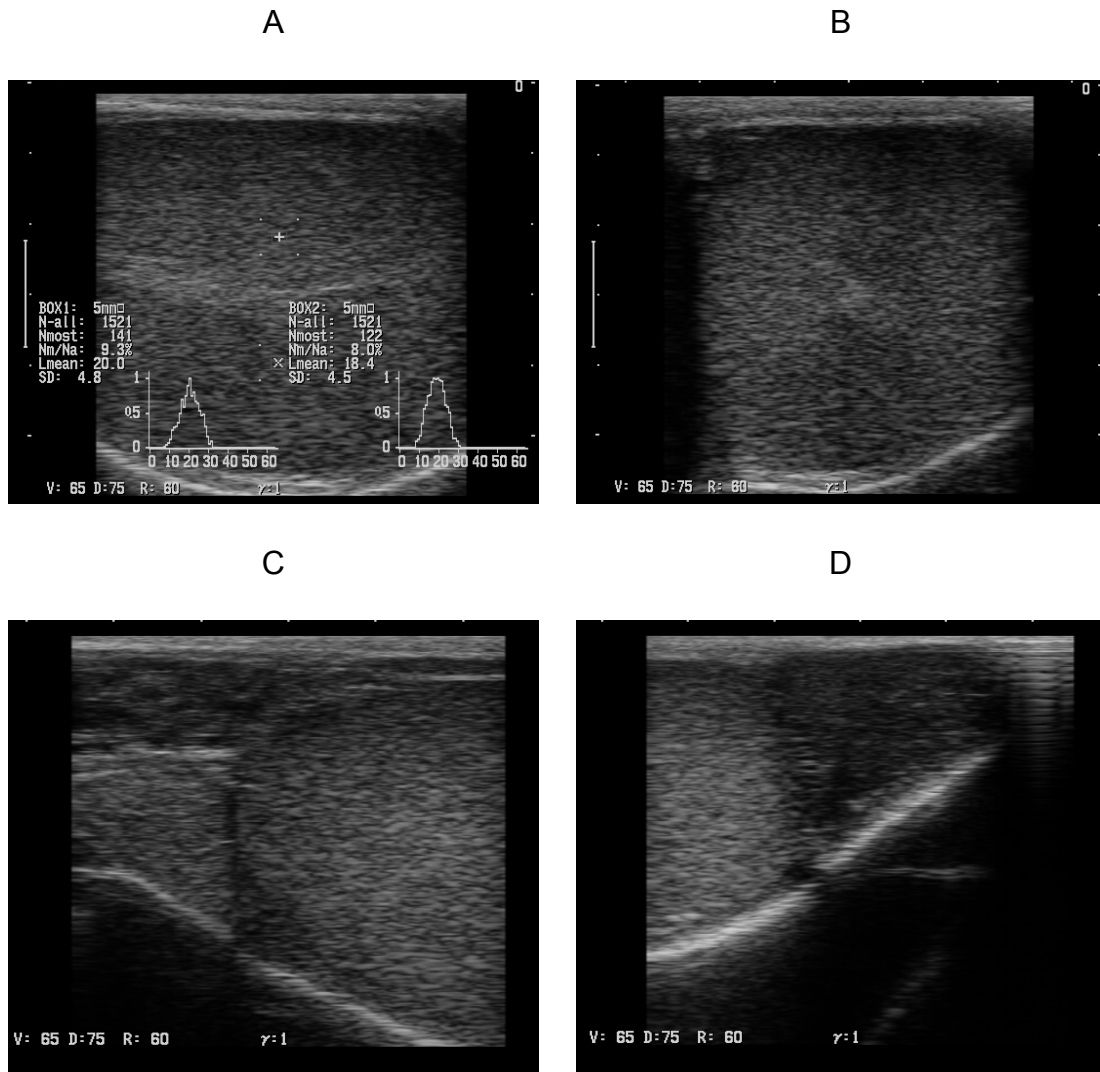


Abbildung 41: Darstellung von Hoden im Längsschnitt mit ROIs (A), Hoden im Querschnitt (B), Nebenhodenschwanz (D) und Nebenhodenkopf (C) von Ziege 5, Gruppe 2

4.3.7 Grauwertanalyse

In Tabelle 61 findet sich das Ergebnis der qGSA mit den entsprechenden Mittelwerten der Nmost- und Lmean-Werte und der dazugehörigen Standardabweichung s.

Tabelle 61: Ergebnis der qGSA des Lmean und Nmost der Ziegen aus Gruppe 1 und 2

ZP	Gruppe	mLLmW	s l	mRLmW	s r	mLmost	s l	mRmost	s r
1	1	12,6	5,9	12,2	6,6	224,7	42,5	222,8	78,1
	2	16,0	2,9	17,7	2,0	163,8	27,0	174,3	42,8
2	1	19,3	4,3	19,3	6,2	166,0	19,1	179,3	23,4
	2	22,4	1,4	22,3	1,5	142,5	9,6	143,2	4,3
3	1	19,0	3,3	18,1	5,3	156,8	22,8	215,3	45,9
	2	20,3	1,8	21,4	1,0	135,2	4,3	134,8	10,3
4	1	18,9	3,6	17,8	3,6	140,8	22,4	174,8	59,5
	2	20,6	1,9	20,9	3,0	144,5	7,5	138,8	6,1
5	1	18,5	3,5	17,9	3,2	150,5	29,2	153,7	26,0
	2	19,4	2,4	20,1	2,5	165,8	41,7	142,5	7,0
6	1	19,4	4,1	18,3	4,1	152,7	19,4	151,0	30,0
	2	22,2	2,4	18,9	2,1	139,8	8,0	140,5	10,3
7	1	18,8	3,6	18,5	4,2	144,3	25,0	151,7	26,3
	2	20,7	3,1	20,2	3,5	154,2	29,3	140,7	11,1
8	1	18,3	4,7	15,8	5,0	152,7	37,6	161,3	50,6
	2	21,7	2,4	21,0	4,8	127,3	3,7	145,5	5,3
9	1	15,7	5,1	13,7	6,8	171,3	41,5	181,2	41,6
	2	20,9	2,5	19,6	2,2	138,7	16,2	141,8	6,5
10	1	18,1	6,8	17,8	6,5	159,2	47,7	165,2	65,7
	2	22,9	1,4	22,2	1,3	130,5	10,6	132,7	9,4

mLLmW: Mittelwert von Lmean 1 und 2 der linken Hodenseite

mRLmW: Mittelwert von Lmean 1 und 2 der rechten Hodenseite

mRmost: Mittelwert von Nmost 1 und 2 der rechten Hodenseite

mLmost: Mittelwert von Nmost 1 und 2 der linken Hodenseite

s r/l: Standardabweichung rechte/linke Seite

ZP: Untersuchungszeitpunkt

Der mLmean (Mittelwert der Grauwertverteilung) betrug in Gruppe 1 zu Beginn der Untersuchungen auf der linken Seite 12,6 und am rechten Hoden 12,2. Bei der 10. Untersu-

chung konnte am linken Hoden der Wert 18,1 und am rechten Hoden der Wert 17,8 gemessen werden. In Gruppe 2 wurde am 1. Tag der Untersuchung ein mLmean am linken Hoden von 16,0 und am rechten 17,7 gemessen.

Der mNmost (Modalwert für die am häufigsten auftretenden Grauwertpixel) der Gruppe 1 betrug am linken Hoden zur 1. Untersuchung 224,7, am rechten 222,8. Bei der letzten Untersuchung betrug der Wert am linken Hoden 159,2 und am rechten Hoden 165,2. In Gruppe 2 betrug der mNmost am 1. Untersuchungstag am linken Hoden 163,8 und 174,3 am rechten Hoden, am 10. Untersuchungstag am linken Hoden 130,5 und am rechten Hoden 132,7.

Die Verlaufsentwicklung des mittleren Lmean und des mittleren Nmost der Graustufenanalyse sind in Abbildung 42 bis Abbildung 45 dargestellt.

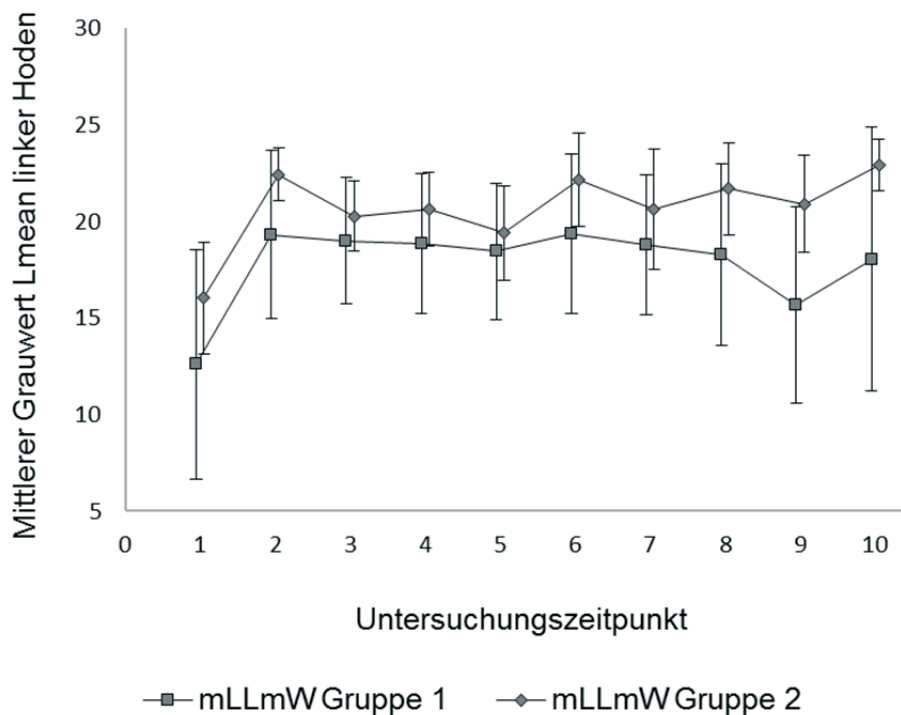


Abbildung 42: Entwicklung des mittleren Lmean des linken Hoden bei Ziegen der Gruppe 1 und 2

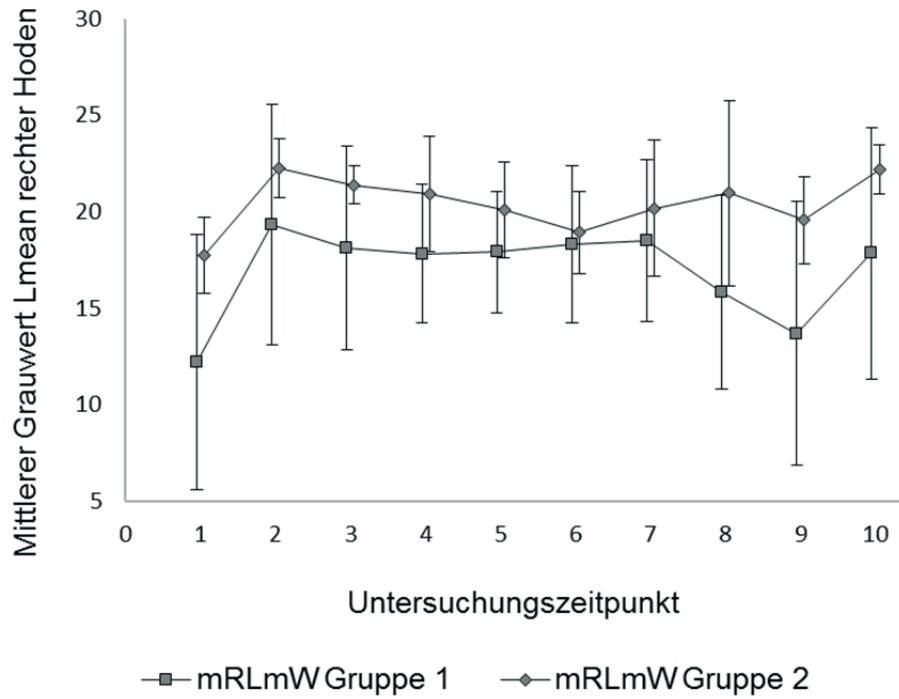


Abbildung 43: Entwicklung des mittleren Lmean des rechten Hoden bei Ziegen der Gruppe 1 und 2

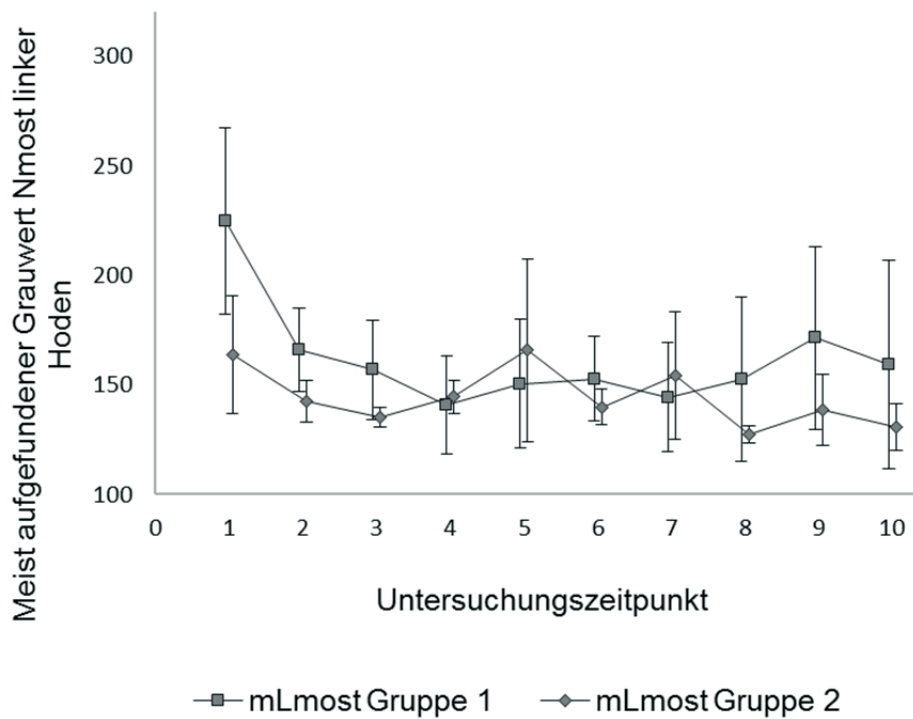


Abbildung 44: Entwicklung des mittleren Nmost des linken Hoden bei Ziegen der Gruppe 1 und 2

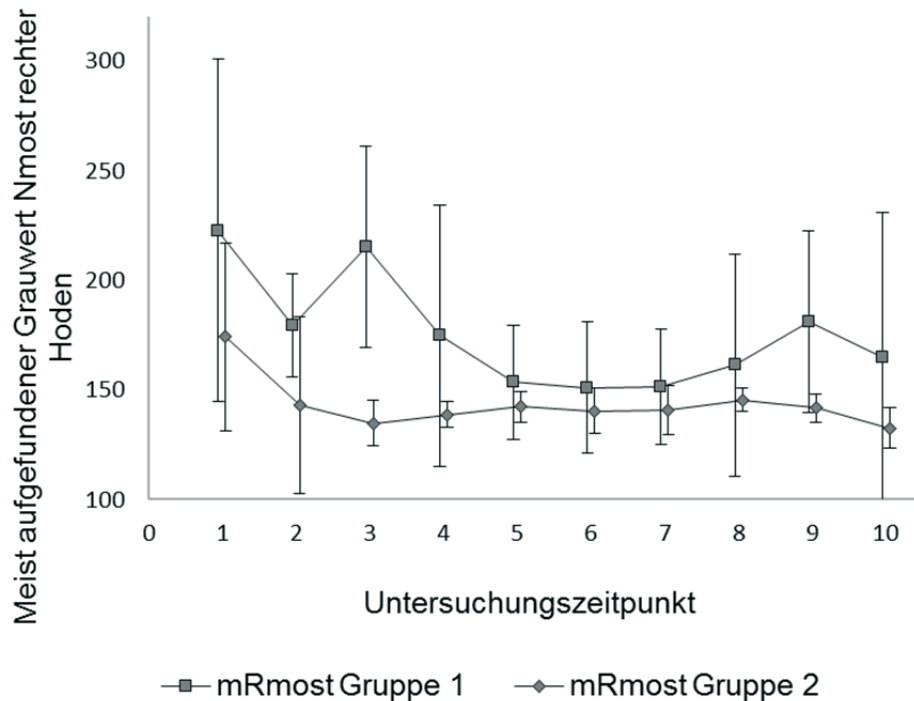


Abbildung 45: Entwicklung des mittleren Nmost des rechten Hoden bei Ziegen der Gruppe 1 und 2

Der errechnete p-Wert bezüglich der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit auf den Mittelwert von Lmean (mLMW) des rechten und linken Hodens lag jeweils unter der Signifikanzgrenze von $p = 0,05$. Der mLmost (Mittelwert beider Nmost des linken Hodens) lag mit $p = 0,02$ etwas unter der Signifikanzgrenze. Bei allen gemessenen Parametern der Grauwertanalyse kann ein hoch signifikanter Zeiteffekt, aber kein signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden. Das Ergebnis der Varianzanalyse findet sich in Tabelle 62.

Tabelle 62: Prüfung des Einflusses von Gruppe und Zeit auf die Grauwertparameter Lmean und Nmost mittels zweifaktorieller Varianzanalyse

Variable	Gruppe	Zeit	Wechselwirkung
mLLMW	0,34	<0,0001	0,46
mRLMW	0,31	0,0014	0,45
mLmost	0,37	0,0003	0,02
mRmost	0,26	0,0012	0,10

mLLMW/mRLMW: Mittelwert von Lmean des rechten (R) und linken (L) Hoden

mLmost/mRmost: Mittelwert von Nmost des rechten (R) und linken (L) Hoden

5 DISKUSSION

5.1 Diskussion der Fragestellung

Männliche Schafe und besonders männliche Ziegen entwickeln mit dem Einsetzen der Geschlechtsreife einen ausgeprägten geschlechtsspezifischen Geruch und ein teilweise aggressives Verhalten gegenüber Artgenossen und dem Menschen (GODFREY et al., 1996). Schafe und Ziegen werden in Deutschland immer mehr hobbymäßig gehalten, vor allem in kleineren Gruppen und zur Pflege kleiner Grünflächen. Daraus ergibt sich die Problematik, wie mit den männlichen Lämmern und den adulten Böcken verfahren werden soll. Eine Möglichkeit ist die chirurgische Kastration. Diese kann entweder mit der Entfernung der Hoden als Orchidektomie stattfinden, oder der Samenstrang wird mit der sog. Burdizzo-Zange gequetscht und damit die Blutzufuhr zu den Hoden unterbunden. Daraus resultiert eine deutliche Reduktion des Aggressionspotentials, des artspezifischen männlichen Geschlechtsgeruches und des Geschlechtstriebes. Als weitere Möglichkeit bliebe die frühzeitige Schlachtung der männlichen Tiere einer Herde oder die separate Aufstallung. Da gerade aber Schafe und Ziegen ein ausgeprägtes Herdenverhalten besitzen, sollten diese Tiere nicht über einen längeren Zeitraum getrennt gehalten werden (GANTER et al., 2012). Bisher gibt es keine etablierte Möglichkeit zur temporären Ausschaltung des geschlechtsspezifischen Verhaltens beim kleinen Wiederkäuer.

Der Einsatz von GnRH-Analoga bei unterschiedlichen Tierarten ist vielfach erprobt und wird im Bereich der Kleintiermedizin bei Kater und Rüde erfolgreich bei unterschiedlichen Indikationen, u. a. zur temporären Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit, eingesetzt (GOBELLO, 2007; GOERICKE-PESCH et al., 2011; GOERICKE-PESCH und WEHREND, 2009; GOERICKE-PESCH et al., 2010; GOERICKE-PESCH et al., 2010; JUNAIDI et al., 2003; LUDWIG et al., 2009; RIESENBECK et al., 2002).

Auch beim kleinen Wiederkäuer wurden bereits Versuche zur Auswirkung von GnRH-Analoga auf den Reproduktionstrakt durchgeführt (BREMNER et al., 1976; CHANDOLIA et al., 1997; GALLOWAY und PELLETIER, 1975; LINCOLN et al., 1986; TILBROOK et al., 1993). Als eine weitere Möglichkeit zur Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit wurde die Impfung mit GnRH-Vaccinen beim Schaf und der Ziege getestet. Diese Methode erwies sich als wirkungsvoll und stellt somit eine Möglichkeit dar, den chirurgischen Eingriff zu umgehen (GODFREY et al., 1996; JEFFCOATE et al., 1982; KIYMA et al., 2000; SCHANBACHER, 1982; ÜLKER et al., 2005; ÜLKER et al., 2009). Zu beachten ist hier allerdings, dass die Tiere mindestens 2 Injektionen erhalten müssen und es zu einer ver-

minderten Gewichtszunahme und einem geringeren Körperwachstum kommen kann (JANETT et al., 2003; SCHANBACHER, 1982). GODFREY et al. (1996) stellten außerdem fest, dass die Tiere nach Abklingen der Wirkung der GnRH-Impfung zwar motile Spermien produzieren, die Fertilität aber reduziert sein kann.

In dieser Untersuchung sollte geprüft werden, ob der Einsatz von slow-release-GnRH-Analoga zuverlässig zu einer Unterdrückung der Hodenentwicklung beim juvenilen kleinen Wiederkäuer führt, damit eine Alternative zur konventionellen chirurgischen Kastration darstellt und eine für die Praxis geeignete Methode sein kann.

Des Weiteren interessierte, ob sich die möglichen Veränderungen mit Hilfe der Sonographie und einer quantitativen Graustufenanalyse (qGSA) am Hoden verifizieren lassen. Die Sonographie des Hodens ist als diagnostisches Hilfsmittel zur Bewertung und Untersuchung bei verschiedenen Tierarten bereits vielfach erprobt (KASTELIC und BRITO, 2012). Auch die Graustufenanalyse wurde bei verschiedenen Tierarten zur Untersuchung des Gewebes von Hoden und Nebenhoden erfolgreich eingesetzt (BANGEN, 2011; KEßLER, 2010) und stellt somit ein verlässliches Diagnostikum zur Erkennung von Veränderungen am Hoden und Nebenhoden dar. Beim Bullen wurde die Graustufenanalyse bereits zur Kontrolle der Entwicklung und des Eintritts der Geschlechtsreife eingesetzt (BRITO et al., 2012).

5.2 Diskussion der Methode

5.2.1 Schafe

Die Schafe aus beiden Gruppen gehörten unterschiedlichen Rassen an. Im Einzelnen waren das 8 Merino Landschafe, 4 Bentheimer Landschafe und 2 Scottish Blackface-Lämmer. Es ist bekannt, dass das Einsetzen der Pubertät nicht einheitlich und rasseabhängig ist (BELIBASAKI und KOUIMTZIS, 2000; CARMON und GREEN, 1952; LEE et al., 1976; SKINNER et al., 1968; SKINNER und ROWSON, 1968; WATSON et al., 1956).

Demzufolge war die Gruppe der Schafe insgesamt nicht homogen und es musste mit einem unterschiedlichen Einsetzen der Geschlechtsreife gerechnet werden. Die Schafe waren zu Beginn der Untersuchungen in einem unterschiedlichen Lebensalter. Die Merinos waren bei Beginn der Untersuchungen 5,5 Monate alt, die Bentheimer Landschafe 4 Monate und die beiden Scottish Blackface Lämmer 2 Monate alt. Zu Ende der Untersuchung und Kastration waren die Merinos 10 - 12 Monate alt, die Bentheimer Landschafe 8 - 11

Monate und die Scottish Blackface Lämmer 8 Monate alt. Damit konnte mit einem Eintritt der Geschlechtsreife während der Beobachtungsphase bei allen Tieren gerechnet werden (CARMON und GREEN, 1952; COUROT und ORTAVANT, 1981; PHILLIPS und ANDREWS, 1936; SKINNER und ROWSON, 1968; WATSON et al., 1956).

Alle Tiere wurden unter gleichen Bedingungen gehalten und gefüttert. Es wurde während der Untersuchungen auf lokale Veränderungen an der Implantationsstelle geachtet und es wurden hier zu keiner Zeit Anzeichen einer Entzündung erkannt, das Implantat wurde durchweg gut vertragen.

5.2.2 Ziegen

Zur Gruppe der Ziegen gehörten 6 Bocklämmer der Rasse Bunte Deutsche Edelziege. Die Tiere waren bei Implantation knapp 2 Monate alt. Die Daten wurden erst 3 Monate später erhoben, da nicht damit gerechnet wurde, dass bei den jungen Tieren Veränderungen gefunden werden können.

Das Erreichen der Geschlechtsreife ist auch bei Ziegen nicht einheitlich und von Rasse, Jahreszeit und Fütterung abhängig (AHMAD und NOAKES, 1996; BONGSO et al., 1982; ELWISHY und ELSAWAF, 1971; LOUW und JOUBERT, 1964; MADANI und RAHAL, 1988; NISHIMURA et al., 2000; YAO und EATON, 1954). So erreichen lybische Ziegenrassen die Geschlechtsreife zwischen 5 und 6,5 Monaten (MADANI und RAHAL, 1988), die Tokara Ziege im Alter von 4 Monaten (NISHIMURA et al., 2000), die Boer Ziege im Alter von 5,5 Monaten (LOUW und JOUBERT, 1964), die Nubia Ziege mit 7,5 Monaten (CHAKRABORTY et al., 1989), die Malabari Ziege zwischen 4 und 5 Monaten (BILASPURI und SINGH, 1992), malaysische Rassenkreuzungen zwischen 6 und 7 Monaten (BONGSO et al., 1982) und britische Ziegenrassen im Alter von 5,7 Monaten (AHMAD und NOAKES, 1996). YAO und EATON (1954) berichten von ersten Spermatozoen bei Toggenburg-Kreuzungslämmern bereits im Alter von 3 Monaten. Auch wird in dieser Untersuchung erwähnt, dass der Eintritt der Geschlechtsreife bei der Ziege früher erfolgt als bei Schafböcken, Bullen und Ebern. Das Einsetzen der slow-release-GnRH-Implantate erfolgte im Versuch vor dem Einsetzen der Pubertät. Am Tag der Kastration waren alle Ziegen 9 Monate alt. Auch hier konnte mit dem Erreichen der Geschlechtsreife zum Ende des Versuches gerechnet werden.

Durch die Verwendung verschiedener Schafrassen und Ziegen sollte diese Studie eine generelle Aussage zur Verwendung des GnRH-Implantates beim kleinen Wiederkäuer liefern und nicht nur zur Wirkung bei einer Rasse.

5.2.3 Klinische und andrologische Untersuchung

Die klinische und andrologische Untersuchung ist zur Erkennung von Störungen des Allgemeinbefindens und der Geschlechtsgesundheit und Entwicklung unumgänglich.

Die Schafe und Ziegen wurden in zweiwöchigem Abstand klinisch und andrologisch untersucht. Beim Rüden wurden erste Effekte am Hoden nach 10 ± 2 Tagen nach Implantatverabreichung erreicht (GOBELLO, 2007; GOERICKE-PESCH et al., 2009; JUNAIDI et al., 2003; RIESENBECK et al., 2002). Um erste Auswirkungen zu erkennen, wurde deshalb nach 14 Tagen das 2. Mal untersucht. Dieser Zeitabstand wurde eingehalten, um den zeitlichen Verlauf der Hodenentwicklung erkennen zu können und um Unterschiede im Wachstum frühzeitig zu dokumentieren.

Die Vermessung des Hoden und Nebenhodens erfolgte mit einem Testimeter, welches in der Andrologie zu den Standardhilfsmitteln zählt (BUSCH und HOLZMANN, 2001). Um einen Referenzwert für die Palpation der Konsistenz zu erhalten, wurde das Verfahren der Untersuchung an geschlechtsgesunden Bullen und Schafböcken aus dem Tier- und Patientengut der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität geübt. Körpergröße und -gewicht wurden als Parameter für eine ungestörte Gesamtentwicklung bei beiden Gruppen überwacht, um einen möglichen Effekt der GnRH-Behandlung auf die allgemeine Gesundheit zu überprüfen.

5.2.4 Spermatologische Untersuchung

Da die Tiere zu Ende des Versuchs kastriert wurden, bestand so die Möglichkeit, Sperma zur Beurteilung aus dem Nebenhoden zu gewinnen. Daher wurde darauf verzichtet, die Tiere auf eine Absamung zu trainieren.

Bei der Untersuchung des Sekrets des Nebenhodenschwanzes ging es darum festzustellen, ob sich Spermien darin befinden. Da das Sperma direkt aus dem Gewebe gewonnen wurde, kann das Ergebnis nicht mit einer Spermauntersuchung nach Ejakulation verglichen werden. Die Untersuchung des Sekrets des Nebenhodens wurde sofort und

schnellstmöglich nach Entnahme der Hoden durchgeführt. Von der Entnahme bis zur ersten Beurteilung im Lichtmikroskop vergingen ca. 5 Minuten. Es ist möglich, dass sich Einschränkungen in der Motilität auf diesen Umstand zurückführen lassen. Das Verfahren der Untersuchung stellt ein allgemein anerkanntes Verfahren zur Beurteilung von Wiederkäuer-Sperma dar. Die Parameter Massenbewegung, Vorwärts-, Orts- und Kreisbewegung wurden durch den Betrachter subjektiv bewertet. Auch hieraus können sich Ungenauigkeiten ergeben. Für die Lebend-Tot-Färbung wurden 200 Spermien ausgezählt und das Ergebnis quantitativ in Prozent angegeben.

5.2.5 Sonographische Untersuchung

Die B-Mode Sonographie des Hoden und Nebenhodens beim Schaf- und Ziegenbock ist ein etabliertes Verfahren, um Abweichungen und Erkrankungen des Hodens zu detektieren (AHMAD und NOAKES, 1995; AHMAD et al., 1991; EILTS et al., 1989; GOULETSOU et al., 2003; JEYAKUMAR et al., 2013; KARACA et al., 1999; SCOTT, 2012; SCOTT und SARGISON, 2010). Bei der Wahl des verwendeten Gerätes bzw. des Schallkopfes gibt es jedoch noch kein einheitliches Protokoll. CARTEE et al. (1990) verwendeten einen 5 MHz-Sektorschallkopf und untersuchten ihre Versuchstiere (Schafböcke) in Seitenlage. Nach Untersuchung durch die intakte Skrotalhaut wurde das Skrotum eröffnet und der Hoden nochmals untersucht, um die Beeinflussung des sonographischen Befundes durch die Haut in vivo zu bestimmen. Danach erfolgte eine Kastration mit Entnahme der Hoden. Um den Hoden und Nebenhoden danach zu bewerten wurde ein 10 MHz-Scanner verwendet. GOULETSOU et al. (2003) beschreiben ihre Methode zur routinemäßigen sonographischen Untersuchung des Hodens und Nebenhodens beim Schafbock. Die Untersuchung wurde am stehenden Tier durchgeführt, welches von 2 Hilfspersonen fixiert wurde. Eine Sedation war bei keinem Tier nötig. Als für alle Organstrukturen geeigneter Schallkopf erwies sich hier ein 6 MHz-Sektorscanner. Vor der Untersuchung musste das Vlies am Skrotum entfernt werden. Zur Untersuchung des Hodens in der Längsachse wurde der Schallkopf von kaudal auf die Skrotalhaut gelegt und das Gewebe durch ein Verschieben des Scanners von rechts nach links untersucht. Durch das Verschieben des Schallkopfes nach dorsal kann der Plexus pampiniformis und der Nebenhodenkopf dargestellt werden. Am ventralen Ende des Hoden lässt sich der Nebenhodenschwanz leicht erreichen und abbilden. Der Nebenhodenkörper wurde durch Drehen des Schallkopfes nach horizontal erreicht und im Querschnitt dargestellt. Die Eindringtiefe wurde in dieser Untersuchung vari-

iert und reichte je nach Größe des Hodens von 40 bis 120 mm. Der in der Studie verwendete 6 MHz-Scanner erwies sich als gut geeignet. Empfohlen werden zur Untersuchung des Hodens als oberflächlich gelegenes Organ Schallköpfe zwischen 5 und 7 MHz. Laut GOULETSOU et al. (2003) bringt der Sektorscanner zusätzlich den Vorteil, dass man beide Hoden im Querschnitt auf einmal abbilden und vergleichend bewerten kann. Mit dem Linearschallkopf und höheren Frequenzen die AHMAD et al. (1991) verwendeten, war dies nicht möglich.

JEYAKUMAR et al. (2013) berichten von Ungenauigkeiten bei der sonographischen Darstellung des Ziegenhodens und empfehlen die Untersuchung in einem Wasserbad. Generell wies der Hoden eine homogene mittlere echodichte Grundstruktur auf, welche in der Mitte durch das hyperechogene Mediastinum testis gekennzeichnet ist. Das Mediastinum ist sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt des Hoden zu identifizieren. Ebenso einfach ließen sich Nebenhodenkopf und –schwanz darstellen. Der Nebenhodenkörper und der Ductus deferens waren nicht immer sicher in gleichbleibender Qualität auffindbar.

CHANDOLIA et al. (1997) untersuchten den Hoden und Nebenhoden von Suffolk-Lämmern ab einem Alter von 2 Wochen und verwendeten einen 5 MHz-Linearschallkopf. Sie beschreiben ein eindeutig symmetrisches Wachstum beider Hoden und konnten keinen Unterschied zwischen den Seiten feststellen. Die Autoren empfehlen die sonographische Untersuchung als wertvolles Mittel zur Untersuchung der Entwicklung des Reproduktionstraktes beim Schafbock.

Die sonographische Untersuchung erfolgte in dieser Untersuchung wie bei GOULETSOU et al. (2003) am stehenden unsedierten Tier. In der vorliegenden Studie wurde ein 7,5 MHz-Transrektalschallkopf verwendet, der sich in der Untersuchung von Hoden und Nebenhoden des Hengstes bereits bewährt hatte (BANGEN, 2011; LOVE, 1992; TURNER, 1998). Dieser Schallkopf bietet einen guten Kompromiss zwischen Auflösung und Eindringtiefe. Um reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse zu erlangen, ist die gleichbleibende Einstellung des Ultraschallgerätes unumgänglich. Es wurde für jedes Tier zu jeder Untersuchung dieselbe Grundeinstellung verwendet und keine weitere Feineinstellung vorgenommen. Damit ergeben sich für jedes Tier nicht immer die optimalen Einstellungen, was aber im Rahmen einer solchen Untersuchung hingenommen werden muss (DELORME et al., 1995). Nachdem alle Segmente des Nebenhodens und des Hodens untersucht worden waren, wurde ein B-Mode-Standbild des Hodens im Längsschnitt genutzt, um hier die eindimensionale Graustufenanalyse anzuschließen. Wie bereits bekannt

bietet die Graustufenanalyse die Möglichkeit, die Echogenität von Geweben objektiver zu beurteilen und strukturelle Unterschiede so sichtbar zu machen (GIFFIN et al., 2009). Eingesetzt wurde die quantitative Graustufenanalyse bereits am Hoden von Bullen (CHANDOLIA et al., 1997; KASTELIC und BRITO, 2012) und beim Rüden (HÖHNE, 2002). AHMADI et al. (2012) untersuchten beim adulten Schafbock den Zusammenhang einer sonographischen Untersuchung mit computergestützter Bildanalyse zu Spermaqualität und Fruchtbarkeit. Sie kamen zu dem Schluss, dass sich anhand der Ergebnisse der Sonographie Rückschlüsse auf die momentane und weitere Spermaqualität ziehen lassen. Beim Bullen wurde neben der normalen sonographischen Untersuchung auch eine Grauwertanalyse durchgeführt (KASTELIC und BRITO, 2012). Hier konnten jedoch keine Zusammenhänge zwischen der Gewebestruktur und den Spermaparametern erkannt werden. Die Autoren bestätigen die Aussagekraft der Sonographie hinsichtlich der Erkennung von testikulären Veränderungen, jedoch erachten sie den Einsatz zur Bewertung der erwarteten Spermaqualität als nicht aussagekräftig.

Es wurde jeweils ein ROI mit der Größe 5 mm x 5 mm rechts und links des Mediastinum testis gesetzt, um einen großen Bereich des Hodengewebes zu erfassen und um auch hier jeden Hoden gleich zu behandeln. Ein Setzen der ROI's direkt nebeneinander wäre aufgrund der teilweise kleinen Hoden nicht bei allen Tieren möglich gewesen, da auch die Größe der ROI's bei jedem untersuchten Gewebe gleich sein sollte. Die Wahl der Anzahl der verwendeten ROI's erfolgte analog zur Methode von KEßLER (2010) und BANGEN (2011), welche jeweils 2 ROI's pro Nebenhoden bzw. Hoden gewählt hatten. Eine größere Anzahl von ROI's bei der Graustufenanalyse hätte eventuell zu genaueren Ergebnissen geführt. So führten CHANDOLIA et al. (1997) als auch GRAUE (2002) und HÖHNE (2002) mehrere Messungen pro untersuchtem Gewebe durch. Diese mögliche Verbesserung hinsichtlich der Aussagekraft des Ergebnisses der Graustufenanalyse ließ sich aufgrund der technischen Voraussetzungen des verwendeten Gerätes nicht realisieren. Nach LIEBACK-ZIMMERMANN (1993) hat auch die Positionierung der Fokuszone einen Einfluss auf die Rückstreuung der Echosignale. Aus diesem Grund wurden der Fokusbereich und die ROI's aufeinander abgestimmt.

Wie auch bei KEßLER (2010) und BANGEN (2011) wurde die Graustufenanalyse direkt durch das verwendete Ultraschallgerät berechnet und nicht wie bei LIEBACK et al. (1994), HERMES (1998), GRAUE (2002) und HÖHNE (2002) mit externen Computerprogrammen durchgeführt. Damit konnte ein Informationsverlust bei der Berechnung vermieden werden. Ein Nachteil der Graustufenanalyse ist, dass die Ergebnisse geräteabhängig sind und

für jedes Gerät und Gewebe zunächst Referenzwerte im physiologischen Zustand erhoben werden müssen (DELORME et al., 1995).

Um Ungenauigkeiten bei der Sonographie und damit auch bei der Graustufenanalyse zu vermeiden, wurden die Tiere zur Untersuchung in einem Kastenwagen fixiert und gefüttert. So waren die Hoden frei zugänglich und die Tiere zeigten wenige Abwehrbewegungen. Das Verfahren der Untersuchung wurde vor Beginn der 1. Messungen an Schafen und Ziegen in der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität geübt. Das Auffinden des Nebenhodenkopfes, des Nebenhodenschwanzes und des Hodens bereitete keinerlei Probleme. Der Nebenhodenkörper war nicht immer komplett darstellbar.

Für die Grundfläche von $0,25 \text{ cm}^2$ der jeweiligen ROI errechnete das Ultraschallgerät jeweils die Grauwertnormalverteilung, den Mittelwert dieser Verteilung (Lmean), die Standardabweichung und den Modalwert für die meist aufgefundenen Grauwertpixel (Nmost) und einen Quotienten aus Nmost und N-all. N-all ist der vom Gerät festgesetzte Maximalwert, in diesem Fall 1521. In der Auswertung wurden wie bei KEßLER (2010) sowohl der Lmean und der Nmost verwendet. Da es pro Hoden und Untersuchung jeweils 2 ROI's gab, wurde für die Auswertung der Ergebnisse jeweils der Mittelwert beider Lmean und Nmost gebildet.

5.2.6 Hormonanalyse

Da beim Schafbock die Größe der Hoden mit der Konzentration von FSH, LH und Testosteron im Blut (COUROT und ORTAVANT, 1981) korreliert, war es von Interesse auch die endokrinen Veränderungen nach der GnRH-Behandlung zu untersuchen. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen der mittleren Blutkonzentration von LH, FSH und Testosteron, welche nach oben hin keine Grenze zu haben scheint, und der Pulsfrequenz von LH und Testosteron. Testosteron hat allerdings im Gegensatz zu FSH und LH geringere Auswirkungen auf die Zelldifferenzierung während der Spermatogenese. Hier spielen FSH und LH eine größere Rolle. Testosteron ist aber für das Aufrechterhalten der Meiose und der Spermio-genese unverzichtbar (COUROT und ORTAVANT, 1981). Um eine vollständige Spermatogenese aufrecht zu erhalten sind beim Schafbock LH, FSH und Testosteron essentiell. Bei der Ratte war es gelungen, die Spermatogenese im Experiment nur mit der

Zufuhr von Testosteron aufrecht zu erhalten (AHMAD et al., 1975; CLERMONT und HARVEY, 1967). Ohne Gonadotropine ist das beim Schaf nicht möglich.

Mit dem Einsetzen der Pubertät beim Schafbock erfolgt ein schneller Anstieg der Testosteronkonzentration. Im Zusammenhang mit dem Einsetzen der Pubertät setzt auch ein rapides Wachstum der Hoden ein (SCHANBACHER et al., 1974; YARNEY und SANFORD, 1989). Testosteron wird wie LH pulsatil freigesetzt. SANFORD et al. (1974) untersuchten die LH- und Testosteronsekretionsmuster beim adulten Schafbock. Im August wurden innerhalb 24 Stunden 3 - 5 LH-Pulse gemessen, im Januar 7 LH-Pulse. Die LH-Pulse erfolgten in regelmäßigen zeitlichen Abständen, im August im Abstand von $6,9 \pm 0,6$ Stunden und im Januar nach $3,9 \pm 0,1$ Stunden. Die LH-Pulse konnten keiner bestimmten Tageszeit zugeordnet werden und es waren deutliche jahreszeitliche Unterschiede zu erkennen. Auf den LH-Anstieg folgte innerhalb einer Stunde immer ein deutlicher Anstieg der Testosteronkonzentration. Diese Ergebnisse wurden auch von (LINCOLN, 1976) beschrieben. Im Gegensatz dazu wird FSH nicht pulsatil freigesetzt (WU et al., 1987). OLSTER und FOSTER (1988) beschreiben in ihrer Studie die Veränderungen in der Entwicklung bis zur Pubertät beim Schafbock. Das Einsetzen der Pubertät ist gekennzeichnet durch den Wechsel von wenigen LH-Pulsen (maximal ein Puls in 4 Stunden) mit hoher Amplitude zu mehreren LH-Pulsen (1 - 3 Pulsen in 4 Stunden) mit geringer Amplitude. GnRH wird zwar für die Synthese von FSH benötigt, die Freisetzung erfolgt aber passiv (CLARKE, 1987).

Auch Ziegen zeigen jahreszeitliche Schwankungen der Testosteronsekretion und -konzentration. Diese sind immer verbunden mit der Fortpflanzungssaison der jeweiligen Rasse (DELGADILLO et al., 2004; SHELTON, 1978). Auch bei der Ziege gilt, dass pro Tag in regelmäßigen Abständen LH-Pulse auftreten, die dann von einer Erhöhung der Testosteronsekretion begleitet werden (CHAKRABORTY et al., 1989). So beschrieben DELGADILLO und CHEMINEAU (1992) eine unterschiedliche LH-Pulsfrequenz und damit eine unterschiedliche Höhe der Testosteronfreisetzung je nach Jahreszeit bei Berg- und Saanenziegen. Maximalwerte wurden im September und Minimalwerte im Mai gemessen. CHAKRABORTY et al. (1989) messen bei der Nubia-Ziege 1-2 LH-Pulse in 3 Stunden im Alter zwischen 16 und 20 Wochen mit einer Verringerung der Amplitude in diesem Zeitraum.

In der vorliegenden Studie handelte es sich zu Beginn der Untersuchungen um präpubertäre Schafe und Ziegen. Im Laufe der präpubertären Entwicklung kommt es, wie oben erwähnt, zu einem Anstieg der LH-Pulsfrequenz (CHAKRABORTY et al., 1989). Zur glei-

chen Zeit steigt die Sensitivität der Hypophyse für GnRH (LEE et al., 1976). Die Testosteronkonzentration verändert sich in der Zeit von Geburt bis zum Einsetzen der Pubertät, ist anfangs basal um dann während der Pubertät rasant anzusteigen (CHAKRABORTY et al., 1989; YARNEY und SANFORD, 1989).

In der vorliegenden Studie wurde zur Überprüfung der endokrinen Veränderungen, vor allem in Hinblick auf die endokrine Funktion des Hodens, die Bestimmung der Testosteronkonzentration in ng/ml im zweiwöchigen Abstand gewählt. Da die Untersuchungen und die Blutabnahmen in dieser Arbeit nicht jedes Mal zur selben Zeit stattfanden, müssen bei den Ergebnissen tageszeitliche Schwankungen berücksichtigt werden. Auch die jahreszeitlichen Veränderungen ergeben sich aus der Dauer der Versuchsreihe. Begonnen wurde mit Setzen des GnRH-Implantates von März bis Juli und erstreckte sich bis Januar des folgenden Jahres.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Schafe

5.3.1.1 Klinische Befunde

Bei der Körpertemperatur konnten teilweise Werte von bis zu 41°C sowie Atem- und Herzfrequenzen weit über dem physiologischen Ruhebereich gemessen werden. Die Körpertemperatur von Schafen ist wegen eingeschränkter Regulationsmechanismen (im Sommer dichtes Vlies) starken Variationen unterworfen und liegt in Ruhe beim Lamm zwischen 38,5°C und 40°C, beim adulten Schaf zwischen 38,5°C und 39,5°C (BAUMGARTNER, 2014). PICCIONE et al. (2002) beschreiben tageszeitliche Schwankungen um 1 °C der Körpertemperatur. Der Mittelwert betrug hier 39,1°C. Die Herz- und Atemfrequenz werden durch Umgebungstemperatur und Wolllänge beeinflusst, die Erhöhung der Herzfrequenz kommt hier sehr wahrscheinlich durch die Untersuchungsmanipulation zustande. Die Erhöhung der Atemfrequenz dient bei Schaf und Ziege auch der Thermoregulation und kann bis zu 200 Züge pro Minute erreichen (HALES und WEBSTER, 1967). Diese gemessenen erhöhten Werte lassen sich mit dem zu Anfang für die Tiere ungewohnten Umgang und den warmen Temperaturen zu Beginn der Studie erklären.

Alle Tiere zeigten im gesamten Untersuchungszeitraum in Versuch 1 eine deutliche Zunahme von Körpergröße und Gewicht. In keinem der erhobenen Parameter konnten statistisch signifikante Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Die Entwicklung des Körpergewichtes zeigt in Versuch 2 keinen so steilen Anstieg wie in Versuch 1. Es kann über den Verlauf der 5 Untersuchungen in Versuch 2 bei beiden Gruppen ein geringer Zuwachs beim Gewicht gemessen werden. Beide Versuchsgruppen zeigten eine normale körperliche Entwicklung, wobei die Tiere aus Gruppe 2 zum Ende etwas schwerer waren als die Schafe aus Gruppe 1. Das gleiche gilt für das generelle Wachstum und damit die Körpergröße. Zum Ende der ersten 10 Untersuchungen in Versuch 1 kann man einen deutlichen Anstieg in der Verlaufskurve erkennen, welche sich dann in Versuch 2 wieder abflacht. Es kann aber eine weitere geringe Zunahme der Körpergröße in beiden Gruppen verzeichnet werden. Bei der statistischen Auswertung können keine signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden.

Daraus ist zu folgern, dass das Deslorelin-Implantat keinen Einfluss auf die allgemeine Körperentwicklung und das Allgemeinbefinden hat.

5.3.1.2 Andrologische Befunde

Bei Hodenumfang, -länge, -breite und -höhe konnten mittels zweifaktorieller Varianzanalyse hoch signifikante Wechselwirkung von Gruppen und Zeit ($p < 0,0001$) nachgewiesen werden. Zu beachten ist, dass die Entwicklung innerhalb einer Gruppe nicht einheitlich war, sondern erhebliche Differenzen in den gemessenen Parametern auftraten. Damit konnte gezeigt werden, dass die Reaktion auf das eingesetzte GnRH-Implantat von Tier zu Tier unterschiedlich war. Bei 4 Tieren aus Gruppe 1 konnte eine Zunahme der Hodengröße gemessen werden, bei 2 Tieren eine Stagnation im Wachstum und bei einem Tier eine Verkleinerung des Hodens. Insgesamt konnte damit eine deutliche Verkleinerung bzw. ein deutlich geringeres Wachstum des Hodens bei Tieren aus Gruppe 1 nachgewiesen werden, wobei die Tiere hier auch einzeln betrachtet werden müssen. Es konnte damit gezeigt werden, dass das Implantat im Gruppenvergleich insgesamt zu einer geringeren Hodengröße führt. In der Einzeltierbetrachtung erkennt man allerdings erhebliche Unterschiede und es konnte kein zuverlässiger und konstanter Effekt des Deslorelin-Implantates festgestellt werden. Hinsichtlich der Konsistenz des Hodens gab es keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Analog zur Körperentwicklung zeigt auch die Entwicklung des Hodens in Versuch 2 nur eine geringe Zunahme. In Versuch 1 war ab Untersuchung 4 in Gruppe 2 ein größerer Umfang zu messen. Diese Entwicklung setzt sich auch in Versuch 2 fort, die Schafe der Gruppe 2 weisen insgesamt einen größeren Umfang beider Hoden auf.

In Länge, Breite und Höhe können pro Gruppe bei jeweils nur bei 2 Tieren Zunahmen gemessen werden. Bei jeweils einem Tier verringerte sich die Hodengröße sogar etwas. Es konnte bei Hodenumfang, -länge, -breite und -höhe kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, kein Zeiteffekt und keine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit gezeigt werden. Auch die Beurteilung der Konsistenz ergibt wie in Versuch 1 keine Veränderung durch die Behandlung mit Deslorelin.

5.3.1.3 Spermatologische Ergebnisse

Es wurden nach Versuch 1 jeweils 4 Tiere kastriert und das Hodengewebe untersucht. Der Vergleich der Spermabeurteilung bzw. Spermauntersuchung in diesem Versuch ist eingeschränkt und sollte als Übersicht über den Fertilitätsstatus dienen und keine exakte Aussage der Spermaqualität liefern.

BLASH et al. (2000) beschreiben für die Untersuchung des Sekretes aus dem Nebenhoden bei der Motilität insgesamt bessere Werte als für Samenzellen, welche nach Ejakulation gewonnen wurden. Bei der Lebend-Tot-Färbung wurden Werte zwischen 90 % und 94 % an lebenden Spermien gezählt. Bei der Vorwärtsbeweglichkeit konnten KAABI et al. (2003) Werte zwischen 67,4 % bis 69,4 % zählen, die Gesamtmotilität wird mit 79,6 % bis 81 % beschrieben. Von anderen Autoren wird ebenfalls eine Gesamtmotilität zwischen 70 % und 80 % angegeben (AGUADO et al., 1994; COGNIE et al., 1992). FOURNIER-DELPECH et al. (1979) beschreiben saisonbedingt unterschiedliche Ergebnisse bei der Vorwärtsbeweglichkeit, im Herbst liegen die Werte bei 81 ± 10 % und im Frühjahr bei 61 ± 17 %.

In Gruppe 1 zeigen 2 Tiere nach Versuch 1 eine sehr gute Massenbewegung. Die Gesamtmotilität wurde in dieser Studie nicht in Prozent angegeben, sondern lediglich das Schwarmphänomen wie oben beschrieben klassifiziert. In der Vorwärtsbeweglichkeit können aber hier nur bei einem Tier Werte von 70 % erreicht werden. Ein Schafbock zeigt eine deutliche Einschränkung bereits in der Massenbewegung, auch die Vorwärtsbewegung ist eingeschränkt. Bei der Lebend-Tot-Färbung werden insgesamt nur 50 – 70 % le-

bende Samenzellen ausgezählt. Vermutet wird, dass durch den Bearbeitungsprozess bis zur Betrachtung und Auszählung der Spermien weitere Samenzellen abgetötet wurden. Bei einem Schaf konnte kein Sperma aus dem Nebenhoden gewonnen werden. In Gruppe 2 zeigen 2 Tiere aus beiden Nebenhoden eine sehr gute Massenbeweglichkeit, ein Tier zeigte hier Einschränkungen auf einer Hodenseite. Bei der Vorwärtsbeweglichkeit erreichen diese Tiere mit sehr guter Massenbewegung auch Werte um 70 %. Bei der Lebend-Tot-Färbung werden auch hier Werte deutlich unter den Vergleichswerten von BLASH et al. (2000) ermittelt. In Gruppe 2 konnte allerdings auch bei einem Tier kein Sperma aus dem Nebenhoden gewonnen werden. Diese beiden Schafe ohne Sperma im Nebenhoden gehörten beide zur Rasse Scottish Blackface. Adspektorisch konnte bei diesen beiden Tieren nach 10 Untersuchungen kein Unterschied in der Hodengröße im Vergleich untereinander festgestellt werden. Warum bei dem Tier dieser Rasse in der Kontrollgruppe kein Sperma gewonnen werden konnte ist unklar.

Insgesamt ließen sich bei 3 von 4 Tieren aus beiden Gruppen bewegliche Samenzellen nachweisen. Damit kann die Fortpflanzungsfähigkeit mithilfe des Deslorelin-Implantates nicht sicher unterdrückt werden.

In Versuch 2, Gruppe 1 kann nur bei Tier 7 Sperma aus dem Anschnitt des Nebenhodens gewonnen werden. Hier findet man eine normale Massenbewegung und Vorwärtsbeweglichkeit zwischen 70 % und 80 %. Lebende Spermien sind zwischen 25 % und 55 % gezählt worden. Wahrscheinlich lässt sich dieses Ergebnis auf eine zusätzliche Abtötung der Spermien im Untersuchungsprozess zurückführen. Die generelle Abwesenheit von spermienhaltigem Sekret im Nebenhodenschwanz bei den beiden anderen Tieren aus Gruppe 1 lässt sich durch die erfolgreiche Downregulation durch das GnRH-Implantat erklären.

Bei allen 3 Tieren aus Gruppe 2 können Spermien zur Beurteilung im Nebenhodenschwanz gefunden werden. Die Massenbewegung ist bei 2 Tieren uneingeschränkt, bei einem Tier kann eine geringgradige Abweichung auf einer Hodenseite in der Massenbewegung festgestellt werden. Auch bei der Vorwärtsbeweglichkeit werden Werte um den Grenzbereich von 70 % gezählt, im Bereich zwischen 60 % und 80 %. Bei der Lebend-Tot-Färbung werden lebende Spermien von 61 % bis 82 % gezählt.

Insgesamt lässt sich zwar statistisch kein Gruppenunterschied darstellen, betrachtet man aber die Tiere im Einzelnen, sieht man, dass aus Gruppe 1 nur bei einem Tier eine Spermatogenese stattfand, in Gruppe 2 jedoch bei allen Tieren. Es lässt sich hier zwar ein Gruppenunterschied erkennen und damit ein Effekt der Deslorelin-Behandlung, aber die-

ser Effekt ist trotz 2. Implantat nicht bei allen Tieren erreicht worden. Es kann demzufolge auch durch eine verlängerte Deslorelin-Behandlung das Auftreten von Spermien im Nebenhodenschwanz nicht sicher verhindert werden.

5.3.1.4 Ergebnisse der histologischen Untersuchung

Es wurde das Vorhandensein von Spermien im Hoden und Nebenhoden untersucht und bewertet. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung entspricht den Erwartungen, welche anhand der Spermauntersuchung gestellt wurden. Bei allen Tieren aus Gruppe 1 und 2 kann bei Vorhandensein von Sperma im Nebenhodenanschnitt auch eine Spermatogenese im Hoden bzw. das Vorhandensein von Spermien im Nebenhoden nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass bei 3 von 4 Tieren aus Gruppe 2 eine vollständige Spermatogenese ablief. In Gruppe 1 wurde bei einem Tier eine reduzierte Motilität festgestellt.

Wie nach der spermatologischen Untersuchung in Versuch 2 zu erwarten ist, können bei 2 Schafen aus Gruppe 1 keine Spermatogenese im Hodenanschnitt und keine Spermien in den Abschnitten des Nebenhodens gefunden werden. Bei einem Schafbock (Tier 7) wurde jedoch in allen untersuchten Bereichen keine erfolgreiche Suppression der Hodenfunktion nachgewiesen. Die Kontrolltiere aus Gruppe 2 zeigten histologisch keine Abweichung der physiologischen Abläufe in Hoden und Nebenhoden.

Schaf 7 und 8 aus Gruppe 1 waren Merino-Böcke, Schaf 12 ein Bentheimer Landschaf. Auch in Gruppe 1 waren jeweils 2 Merinos und ein Bentheimer-Bock. Am Ende des Versuchs waren die 6 Schafe aus Versuch 2 alle zwischen 11 und 12 Monaten alt und hatten somit die Geschlechtsreife erreicht. Histologische Studien zur Entwicklung des Nebenhodens von Geburt bis zur Geschlechtsreife hat NILNOPHAKOON (1978) untersucht. Das erste Auftreten von Spermatozoen im Nebenhodenschwanz bei Schafen der Schwedischen Landrasse wird hier mit 18 Wochen angegeben. Der Alterseffekt kann anhand der Kontrolltiere aus Gruppe 2 ausgeschlossen werden, hier zeigten alle Tiere eine Spermatogenese und Spermien im Anschnitt des Nebenhodens. Da in Gruppe 1 jeweils ein Schaf jeder Rasse eine Suppression der Hodenentwicklung zeigte, kann dieser Effekt nicht auf die unterschiedlichen Rassen zurückgeführt werden, welchen CARMON und GREEN (1952) bereits in ihren Versuchen zur histologischen Entwicklung des Hodens von Schafbocklämmern beschrieben. Insgesamt waren damit in Versuch 1 bei einem von 4 Schafen und in Versuch 2 bei 2 von 3 Schafen nach Behandlung keine Spermien auffindbar, was

zeigt, dass durch die Behandlung mit dem GnRH-Agonisten die Spermatogenese nicht sicher unterdrückt werden kann.

5.3.1.5 Hormonanalyse

Das Ziel der Hormonanalyse in diesem Versuch war es, den stimulatorischen bzw. inhibitorischen Effekt der Langzeitbehandlung mit dem GnRH-Analogen Deslorelin auf die Testosteronsekretion zu überprüfen. Beim adulten Schafbock wird GnRH pulsatil aus dem Hypothalamus sezerniert, was zur Folge hat, dass auch LH pulsatil freigesetzt wird. Maskiert man das pulsatile Sekretionsmuster mit der Dauerfreisetzung eines GnRH-Analogons aus einem subkutanen Implantat, wäre zu erwarten, dass die Hypophyse gegenüber GnRH desensibilisiert wird und sich damit das normale Sekretionsmuster von LH und Testosteron verändert. Zunächst wird durch die Hyperstimulation mit GnRH eine erhöhte Sekretion von LH und Testosteron erwartet. Um diesen Effekt sichtbar zu machen, muss man relativ eng um den Behandlungszeitraum Blutproben zur Bestimmung der gewünschten Parameter nehmen (FRASER und LINCOLN, 1980; LINCOLN et al., 1986). Nach LINCOLN et al. (1986) resultiert die Dauerbehandlung mit einem GnRH-Analagon in einem rapiden und hohen Anstieg von LH und Testosteron, wobei der Peak in der Testosteronkonzentration um den 7. Tag nach der Injektion gemessen wurde und die deutliche Erhöhung ca. 10 Tage anhielt. In diesem Versuch handelte es sich um adulte geschlechtsreife Schafböcke. Ab dem 21. Tag nach Behandlung konnte der Suppressionseffekt mit einer fehlenden pulsatilen Sekretion und einer Basalkonzentration von Testosteron gemessen werden. Nach dem Absetzen der GnRH-Behandlung kehrten alle untersuchten Schafböcke innerhalb einer Woche zur normalen Konzentration und Pulsatilität zurück. LINCOLN et al. (1986) konnten sogar bereits nach der 21-tägigen Behandlung eine Verkleinerung der Hoden verzeichnen.

In diesem Versuch wurden nach 14 Tagen die ersten Blutwerte bestimmt, das heißt, dass keine Basalwerte bekannt waren. Da es sich hier um präpubertäre Tiere handelte, ging man davon aus, dass die Empfindlichkeit des Hypothalamus auf GnRH und die damit verbundenen endokrinen Mechanismen noch nicht entsprechend entwickelt waren und damit auch der initiale Anstieg an LH, und demzufolge Testosteron, nicht erkennbar ist.

Zu Beginn der Messungen am Untersuchungstag 1 liegt der geometrische Mittelwert aller gemessenen Tiere aus Gruppe 1 deutlich oberhalb (1,7 ng/ml) derer aus Gruppe 2 (0,28

ng/ml). Im Verlauf der 10 Messungen nähern sich die Kurvenverläufe an, wobei die Tiere aus Gruppe 2 gerade gegen Ende der Untersuchung im geometrischen Mittel höhere Werte als die Schafe aus Gruppe 1 aufweisen. Dieser Effekt deckt sich mit denen von LINCOLN et al. (1986), betrachtet man alle Tiere aus Gruppe 1. Es gab jedoch innerhalb der Gruppe 1 auch deutliche Unterschiede im Konzentrationsverlauf und damit in der Reaktion auf die zugeführte GnRH-Dosis. Wenn man die unterschiedlichen Verläufe in Abbildung 16 betrachtet, sieht man, dass die Konzentrationsniveaus von Tier 7 (normale Hodenentwicklung) und Tier 10 (unterdrückte Hodenentwicklung) zwar unterschiedlich hoch sind, jedoch annähernd parallel zueinander verlaufen. Die Testosteronkonzentration von Tier 15 aus Gruppe 2 beginnt deutlich unterhalb von den beiden Schafen aus Gruppe 1, hat einen ersten Peak zum Zeitpunkt der 3. Untersuchung und einen weiteren deutlichen Anstieg zwischen der 4. und 8. Messung. Weiter ist zu sehen, dass die gemessenen Werte von Tier 10 (unterdrückte Hodenentwicklung) deutlich niedriger als die von Tier 7 (normale Hodenentwicklung) sind.

Insgesamt konnte bei der statistischen Auswertung bei der Wechselwirkung von Gruppe und Zeit ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, was für eine Beeinflussung der Testosteronkonzentration durch die Behandlung spricht. Bei der Einzeltierbetrachtung fallen jedoch Individuen auf, bei denen die Konzentration trotz Behandlung über dem Basalniveau liegt.

Nach Implantation des 2. Suprelorin®-Implantates setzt sich der Kurvenverlauf aus Versuch 1 in einem relativ gleichen Muster fort. In Gruppe 2 können im weiteren Verlauf maximal 2,8 ng/ml gemessen werden und in Gruppe 1 maximal 0,38 ng/ml. Die Testosteronwerte aus Gruppe 1 bleiben relativ konstant niedrig, in Gruppe 2 liegt der Wert an Untersuchung 12 oberhalb von Gruppe 1, um dann zur Untersuchung 13 wieder unterhalb der Gruppe 1 zu fallen. An Untersuchung 14 und 15 liegt Gruppe 2 wieder über Gruppe 1.

Betrachtet man den Verlauf der einzelnen Tiere aus beiden Gruppen, sind deutliche Unterschiede zu erkennen. In Gruppe 1 kann nach Implantation kein Anstieg der Testosteronwerte gemessen werden. In Gruppe 2 hingegen sind bei den einzelnen Tieren zu unterschiedlichen Zeiten deutliche Anstiege und Abfälle bei den Hormonwerten zu erkennen.

Da auch hier erst 14 Tage nach Setzen des 2. Implantates der Testosteronwert erneut bestimmt wurde, ist es möglich, dass eine initiale Stimulation, wie sie bei LINCOLN et al. (1986) beschrieben wurde, in diesem Versuch nicht erkannt wurde. Was aber zu sehen ist, dass allen Tieren aus Gruppe 1 die Konzentrationsschwankungen fehlen, welche in Grup-

pe 2 zu erkennen waren. Ob diese durch das 1. oder das 2. Implantat verursacht wurde, bleibt offen. In Versuch 2 konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede sowohl beim Zeiteffekt als auch beim Gruppenunterschied ermittelt werden.

Der Einsatz von Deslorelin kann demzufolge nicht als sichere Methode zur Unterdrückung der Fortpflanzungsfähigkeit empfohlen werden.

5.3.1.6 Sonographische Befunde und Ergebnis der Graustufenanalyse

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Befunde der B-Mode-Sonographie decken sich mit denen aus vorangegangenen Untersuchungen (AHMAD et al., 1991; CARTEE et al., 1990; GOULETSOU et al., 2003). CHANDOLIA et al. (1997) untersuchten den sich entwickelnden Reproduktionstrakt von Schafböcken mithilfe der B-Mode-Sonographie und einer Form der Grauwertanalyse. Zudem wurden hier, wie in der vorliegenden Studie, eine Gruppe der juvenilen Tiere mit einem GnRH-Analogon behandelt (Leuprolid) und der Effekt sowohl auf die Hodenentwicklung als auch auf die Werte der Graustufenanalyse betrachtet. Ziel war es auch zu bewerten, ob die Behandlung mit dem GnRH-Analogon (Leuprolid) beim juvenilen kleinen Wiederkäuer die Entwicklung des Hodens und Nebenhodens beeinflusst. Hodenumfang und Körpergewicht unterschieden sich in der Kontroll- und in der Behandlungsgruppe nicht. Es wurden in einem engen Zeitfenster um die Behandlung Blutproben zur Testosteronbestimmung gesammelt und ausgewertet und es konnte in diesem Versuch bei der Testosteronkonzentration kein Gruppenunterschied festgestellt werden. Bei der Grauwertanalyse konnten im Verlauf der Entwicklung der Versuchstiere unterschiedliche Werte gemessen werden, welche die Autoren den unterschiedlichen Entwicklungsstufen in der Pubertät zugeordnet hatten. Mit dem Erreichen der Geschlechtsreife mit ca. 22 Wochen gab es keine signifikanten Veränderungen mehr in der Grauwertaufteilung.

In der vorliegenden Studie wurden bei der qGSA sowohl der Lmean und der Nmost verwendet. Der Kurvenverlauf der Lmean-Mittelwerte des rechten und linken Hodens sieht nahezu gleich aus. Der Anfangswert zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung liegt bei beiden Hodenseiten relativ nah beieinander, wobei die Tiere in Gruppe 1 bis zum 3. Untersuchungszeitpunkt geringfügig höhere Werte erreichen. Ab der 3. Messung liegen die Lmean-Werte der Schafe aus Gruppe 2 am rechten und am linken Hoden oberhalb derer aus Gruppe 1. Dies steht in Bezug zu der allgemeinen Größenentwicklung des Hoden. Ab dem 4. Untersuchungszeitpunkt ist der Hodenumfang der Tiere aus Gruppe 2 größer als der Hodenumfang aus Gruppe 1. Durch das Wachstum des Hodens verändert sich die Gewe-

betextur und Echogenität, welche man mithilfe des Lmean quantitativ beurteilen kann. Somit ist die unterschiedliche Größenentwicklung der beiden Gruppen anhand des Lmean nachvollziehbar.

Bei der Betrachtung der Kurvenverläufe der Nmost-Werte kann kein Zusammenhang mit dem Größenwachstum des Hodens erkannt werden. Beim linken Hoden können zu Beginn in Gruppe 1 höhere Werte für den Nmost gemessen werden, dann kreuzen sich die Kurven beider Gruppen mehrfach und ab Untersuchung 6 liegen die Werte wieder oberhalb derer aus Gruppe 2 und befinden sich relativ nah am Ausgangswert (189,5), wobei ein Peak am 9. Untersuchungstag (179,9) zu verzeichnen war. Am rechten Hoden werden zu Beginn in Gruppe 2 höhere Werte als in Gruppe 1 des Nmost gemessen, welche dann ab dem 4. Untersuchungszeitpunkt konstant unterhalb der Werte aus Gruppe 1 liegen. Auch hier ist an Untersuchung 9 ein Peak (165,2) in Gruppe 1 messbar, welcher dem Wert an Untersuchung 1 (165,1) relativ nah kommt. Warum hier deutlich erkennbare Unterschiede bei den Nmost-Werten auftraten ist fraglich, wo doch CHANDOLIA et al. (1997) eine sehr gute Synchronität im Wachstum der beiden Testikel beschreiben.

Ein geeigneter Parameter, um Texturunterschiede in der Hodenentwicklung mittels Graustufenanalyse zu untersuchen, scheint eine genauere Betrachtung mittels des Lmean zu sein, da in dieser Untersuchung eine Parallelität zwischen diesen beiden Kurvenverläufen zu erkennen ist.

Die Entwicklung des Lmean des rechten und linken Hodens im Vergleich in Versuch 2 lassen keinen deutlichen Unterschied erkennen. Auf beiden Seiten ist der Lmean-Wert der Gruppe 2 höher, als der von Gruppe 1. In Gruppe 1 kann man auf beiden Seiten ein geringfügiges Absinken des mittleren Grauwertes im Verlauf der 5 Untersuchungen zeigen. Beim linken Hoden sinkt der mLmean von 22,1 auf 19,1 in Gruppe 1 und in Gruppe 2 von 23,9 auf 22,9. Beim rechten Hoden sinkt der mLmean in Gruppe 1 von 18,8 auf 16,9 und in Gruppe 2 steigt der Wert leicht von 22,0 auf 23,0.

Der Nmost bleibt in Versuch 2 relativ konstant. Der Kurvenverlauf bewegt sich hier nicht weit auseinander. Am linken Hoden steigt der mNmost von 134,2 auf 140,8 in Gruppe 1 und in Gruppe 2 sinkt der Wert geringfügig von 138,7 auf 135,7. Beim rechten Hoden steigt der mNmost in Gruppe 1 von 128,7 auf 145,0 und in Gruppe 2 steigt der Wert leicht von 133,8 auf 142,3. Es handelt sich bei beiden Gruppen allerdings um keinen konstanten Anstieg bzw. ein konstantes Absinken mit parallelem Kurvenverlauf. Die Verlaufskurven kreuzen sich und insgesamt liegen die Werte beider Gruppen nah beieinander. Auch sta-

tistisch konnte kein Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Analog zur Hodenentwicklung in Versuch 2 kann auch anhand der Graustufenanalyse kein signifikanter Unterschied dargestellt werden.

5.3.2 Ziegen

5.3.2.1 Klinische Befunde

Die Ziegen wurden getrennt von den Schafen gehalten und wiesen alle eine gute Gesundheit und Entwicklung auf. Es musste kein Tier im Untersuchungszeitraum behandelt werden. Auch hier wurden deutlich erhöhte Werte bei Körpertemperatur, Atem- und Herzfrequenz gemessen werden. Bei der Ziege gelten Temperaturen in Ruhe von 38,3°C bis 39,0°C als physiologisch. CAPUTA et al. (1986) untersuchten die Körpertemperatur von Ziegen unter Belastung und konnten Werte zwischen 39°C und 43,5°C ermitteln, ohne dass die Tiere Schaden erlitten. Da die Ziegen ansonsten keinerlei Anzeichen einer Erkrankung aufwiesen, liegt auch hier die Ursache der erhöhten Vitalparameter höchstwahrscheinlich an den oben genannten Faktoren wie Stress, Umgebungstemperatur und Handling der Ziegen. Bei den Vitalparametern konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

Bei Vergleich der Gruppen hinsichtlich Körpergröße und Körpergewicht konnten p-Werte $\leq 0,05$ errechnet werden. Betrachtet man die geringe Tierzahl von 3 Tieren pro Gruppe, die Kurvenverläufe und die absoluten Werte, muss allerdings von einer eingeschränkten Bewertbarkeit der statistischen Berechnung ausgegangen werden. Die Ziegen in Gruppe 2 waren zu Beginn sowohl im Durchschnitt schwerer als auch größer, was sich dann bis zum Ende der Untersuchungen so fortsetzte.

5.3.2.2 Andrologische Befunde

Bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse zum Gruppenunterschied der Hodendimensionen konnte, anders als bei den Schafen aus Versuch 1, nicht in allen Parametern ein signifikanter Gruppenunterschied gemessen werden. Nur die Differenz beim Hodenumfang ergab einen deutlich signifikanten Gruppenunterschied. Die Zunahme ist in Gruppe 2 signifikant größer.

Beim Gruppenunterschied in der Hodenhöhe des rechten Hodens ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von $p = 0,02$. Bei allen anderen Dimensionen konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gemessen werden. Bei der Konsistenz konnte kein Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Wie bei den Schafen aus Gruppe 1 gab es eine individuelle schwache oder starke Reaktion der einzelnen Tiere auf die Behandlung mit dem GnRH-Analogen, betrachtet man allerdings die absoluten Werte der Hodendimensionen aller Ziegen, ist zu erkennen, dass die Ziegen in Gruppe 1 mit einer schwach bis gut ausgeprägten Verkleinerung des Hoden bzw. einem geringeren Wachstum reagierten.

5.3.2.3 Spermatologische Ergebnisse

Bei den Ziegen standen nach der 10. Untersuchung alle Hodenkonvolute zur histologischen und spermatologischen Untersuchung zur Verfügung. Für die Untersuchung von Sperma gelten beim Ziegenbock die gleichen Richtwerte wie für den Schafbock und wurden bereits oben aufgeführt.

In Gruppe 1 kann bei einem Tier kein Sperma aus dem Anschnitt des Nebenhodens gewonnen werden. 2 Tiere zeigen eine ungestörte Massenbewegung, bei Betrachtung der Vorwärtsbewegung konnten nur Prozentzahlen zwischen 20 und 50 ermittelt werden. Die Anzahl der lebenden Spermien lag zwischen 71 und 81 %. In Gruppe 2 können bei allen 3 Tieren Spermien im Sekret des Nebenhodens nachgewiesen werden, die auch bei allen Tieren eine gute Massenbewegung zeigen. Allerdings konnten auch hier wieder deutliche Einschränkungen bei der Vorwärtsbewegung mit 10 – 40 % nachgewiesen werden. Auch lebendige Samenzellen wurden nur 35 – 50 % gezählt. Diese extremen Abweichungen zwischen Massenbewegung und Vorwärtsbewegung müssen manipulationsbedingt sein. Eventuell war die Zeit zwischen erster Betrachtung und weiterer Verarbeitung zu lang, was eine Abtötung der Spermien zur Folge hatte.

Die statistische Auswertung ergab keinen Gruppenunterschied bei der Massenbewegung, allerdings einen hoch signifikanten Unterschied bei der Lebend-Tot-Färbung und Orts- und Kreisbewegung. Dieser Unterschied lässt sich mit großer Wahrscheinlichkeit auf die extrem niedrigen Werte bei der Einzelbewegung und der Nekrospermie in Gruppe 2 zurückführen.

Das Ergebnis der spermatologischen Untersuchung entsprach dem Ergebnis der histologischen Untersuchung. Konnte in der Histologie keine Spermatogenese gefunden werden,

konnte auch im Anschnitt des Nebenhodens kein Sekret mit enthaltenen Spermien gefunden werden.

5.3.2.4 Ergebnisse der histologischen Untersuchung

Bei allen Ziegen, bei denen bei der Untersuchung des Sekretes des Nebenhodenschwanzes Spermien gefunden wurden, konnte auch im histologischen Schnitt im Hoden eine vollständige Spermatogenese und im Nebenhoden Spermien festgestellt werden. Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen, welche schon bei den Schafen aus Gruppe 1 ermittelt wurden. Statistisch konnte bei den insgesamt 6 Tieren kein signifikanter Gruppenunterschied errechnet werden.

5.3.2.5 Hormonanalyse

Betrachtet man den Konzentrationsverlauf als Vergleich über beide Gruppen in Abbildung 40, ist zu erkennen, dass die Tiere aus Gruppe 1 bis zum 7. Untersuchungszeitpunkt konstant höhere Werte als die Tiere aus Gruppe 2 aufweisen. Bis dahin können in Gruppe 2 nur niedrige Werte bis 4,22 ng/ml gemessen werden. Erklären lässt sich dieser Verlauf mit der initialen Stimulation, die durch das GnRH-Implantat ausgelöst wurde. Dieser Effekt scheint in diesem Fall relativ lang anzudauern. Ab der 7. Untersuchung scheinen die Ziegenböcke den Beginn der Pubertät zu erreichen, was mit dem deutlichen Anstieg der Testosteronkonzentration in Gruppe 2 erkennbar wird. Der Konzentrationsverlauf des Testosterons in Gruppe 2 ist vergleichbar mit den Ergebnissen, die CHAKRABORTY et al. (1989) beschrieben. Sie untersuchten männliche Nubia-Ziegen von Geburt bis zur 44. Lebenswoche. Bis zur 20. Lebenswoche (5. Lebensmonat) konnten nur basale Testosteronwerte gemessen werden, dann gab es einen sehr schnellen Anstieg. Nach diesem Peak sanken die Konzentrationen auf Werte, welche bei adulten Ziegenböcken zu messen sind. Der rapide Anstieg des Testosterons lässt sich hier eindeutig mit dem Beginn der Pubertät in Verbindung bringen. CHAKRABORTY et al. (1989) konnten zu dieser Zeit auch erstmals sexuell orientierte Verhaltensmuster bei den Bocklämmern beobachten.

Anhand der Hormonverläufe kann man deutlich erkennen, dass durch das GnRH-Implantat endokrine Veränderungen beim Ziegenbock hervorgerufen werden können. Diese Effekte reichen allerdings nicht in allen Fällen aus, um das Einsetzen der Pubertät zu verhindern. Nur bei einem Tier gelang es, die Spermatogenese bis zur 10. Untersuchung

(9. Lebensmonat) zu unterdrücken. Statistisch konnte ein hoch signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

5.3.2.6 Sonographische Befunde und Ergebnis der Graustufenanalyse

Die Ergebnisse der normalen B-Mode-Sonographie ergaben keinen Anhaltspunkt auf eine Erkrankung des Hodens und Nebenhodens der untersuchten Ziegenböcke. Die Ergebnisse der B-Mode-Sonographie entsprechen den Ergebnissen, welche AHMAD et al. (1991) beschrieben. Außer den deutlichen Größenunterschieden in Gruppe 1 konnten keine schwerwiegenden pathologischen Veränderungen dargestellt werden. Bei Tier 2 aus Gruppe 1 (unterdrückte Spermatogenese) erschien das Verhältnis Hoden/Nebenhoden zu Gunsten des Nebenhodens verschoben. Derzeit liegen keine Studien über die Grauwertanalyse des Hodens beim Ziegenbock vor.

Die Verlaufskurven des Lmean im Vergleich des rechten und linken Hodens sind relativ ähnlich. Die Werte der Ziegen aus Gruppe 2 sind zu jeder Untersuchung höher als die der Ziegen aus Gruppe 1. Zu Beginn erfolgt ein rapider Anstieg der Werte von der 1. zur 2. Untersuchung, danach sinken die gemessenen Werte bis Untersuchung 5 wieder etwas ab. Bis zum Ende der 10 Untersuchungen sind dann nahezu die Werte wie an Untersuchung 2 erreicht. In Gruppe 1 ist ein deutlicher Abfall des Lmean zwischen der 7. und 9. Untersuchung zu verzeichnen. Dieser Abfall ist auch in Gruppe 2 zu erkennen, jedoch nicht so ausgeprägt. Vergleicht man die Entwicklung des Hodenumfangs als ein wichtiges Kriterium bezüglich des Hodenwachstums mit der Lmean-Verlaufskurve kann man erkennen, dass auch hier die Tiere aus Gruppe 2 von Anfang an oberhalb derer aus Gruppe 1 liegen. Auch waren die Tiere aus Gruppe 2 zu jeder Zeit schwerer als die aus Gruppe 1.

Die Verlaufskurven für den Nmost des rechten und linken Hodens sind sich ähnlich, allerdings sind auch hier die Werte für die unterschiedlichen Hodenseiten nicht immer gleich. Bei der Messung des linken Hodens sind zu Beginn relativ hohe Werte gemessen worden, welche dann bis zur 4. Untersuchung abfallen, Gruppe 1 erreicht hier Werte oberhalb von Gruppe 2. Ab der 5. Untersuchung kreuzen sich die Kurven mehrmals, aber zur 10. Messung liegt Gruppe 1 wieder oberhalb von Gruppe 2. Am rechten Hoden beginnt der Verlauf zunächst ähnlich wie am linken Hoden, Gruppe 1 liegt in den Werten hier immer über Gruppe 2. Allerdings sinken die Werte in Gruppe 2 moderat ab und bleiben nahezu konstant bis zur letzten Untersuchung. In Gruppe 1 gibt es einen Peak zur 3. Untersuchung,

dann sinken auch hier die Werte ab und steigen zum Ende des Versuchs nochmal leicht an. Gruppe 1 liegt immer oberhalb von Gruppe 2, die Kurven kreuzen sich nicht.

Bei den Ziegen kann keine Verbindung zwischen den Ergebnissen der Grauwertanalyse und den Verläufen von Hodenentwicklung bzw. mit dem allgemeinen Wachstum hergestellt werden. Zu erkennen ist, dass auf der rechten und linken Hodenseite teilweise deutlich unterschiedliche Werte gemessen wurden. Bei der Ziege liefert die Grauwertanalyse keine eindeutige Information über Entwicklungszustand des Hodens und Fertilitätsstatus.

5.3.3 Mögliche Ursachen für die uneinheitliche Wirkung des Suprelorin®-Implantates

Bereits THAU et al. (1985) berichteten von Spezies-Unterschieden der Empfindlichkeit gegenüber GnRH-Analoga. GnRH besitzt neben seiner hypophysären Wirkung auch direkten Einfluss auf den Hoden und beeinflusst so die Androgensynthese. Die Autoren berichten, dass sich bei der Ratte im Gegensatz zur Maus und zum Rhesus-Affen GnRH-Rezeptoren an den Leydig-Zellen nachweisen ließen. So erwiesen sich Maus und Rhesus-Affe im Gegensatz zu Hund und Ratte als relativ unempfindlich gegenüber den antitestikulären Effekten einer GnRH-Agonist-Behandlung. Es wird vermutet, dass die unterschiedliche Reaktion der Spezies auf GnRH-Analoga durch die unterschiedliche Anzahl der GnRH-Rezeptoren an den Gonaden hervorgerufen wird (CLAYTON und HUHTANIEMI, 1982).

Auch beim Bullen (D'OCCHIO und ASPDEN, 1998; D'OCCHIO et al., 2000; D'OCCHIO und ASPDEN, 1996), beim Hengst (BRINSKO et al., 1998) und beim Rammler (GOERICKE-PESCH et al., 2015) wird von einer mangelhaften Wirkung von GnRH-Analoga berichtet. MONTOVAN et al. (1990), BRINSKO et al. (1998) und JOHNSON et al. (2003) stellen die Hypothese auf, dass die fehlende Wirkung beim Hengst an einer zu niedrigen Dosierung des Medikaments und einer spezies-spezifischen GnRH-Rezeptor-Bindung liegen könnte. GOERICKE-PESCH et al. (2015) vermuten, dass Tiere mit einer geringen pulsatilen Freisetzung von GnRH und LH weniger auf die Behandlung mit GnRH-Agonisten reagieren. Der Wirkmechanismus beruht darauf, dass durch die kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffes aus dem subkutanen Implantat die eigene pulsatile GnRH-Freisetzung maskiert wird und es in Folge dessen zu einer Downregulation der GnRH-Rezeptoren kommt. Die Höhe der LH-Pulse ist speziesspezifisch und beim Kaninchen (4 -

6 Pulse in 24 Stunden) und Bullen (5,3 - 9 Pulse in 24 Stunden) deutlich kleiner und die Anzahl geringer als beim Mensch oder beim Hund (4,5 Pulse in 6 Stunden). Beim Schafbock wurden durch SANFORD et al. (1974) 3 - 7 Pulse in 24 Stunden, je nach Jahreszeit, gemessen. Verfolgt man diesen Ansatz, muss man zu dem Schluss kommen, dass Schafböcke generell unempfindlich gegenüber der Behandlung mit GnRH-Analoga sein müssen.

Beim Schafbock wurden bereits in der Vergangenheit Versuche zur Wirkung von GnRH-Agonisten durchgeführt (BREMNER et al., 1976; CHANDOLIA et al., 1997; GALLOWAY und PELLETIER, 1975; JIMÉNEZ-SEVERIANO et al., 2007; LINCOLN et al., 1986; TILBROOK et al., 1993). Hier wurden jedoch teilweise andere Ergebnisse erzielt und die Behandlung erwies sich als wirkungsvoll zur Beeinflussung der Reproduktionsorgane. Eine mögliche Ursache hierfür könnte der Einsatz unterschiedlicher Wirkstoffe und deren Zufuhr bzw. Freisetzung sein.

LINCOLN et al. (1986) verwendeten für die Behandlung von Schafböcken 50µg Buserelin pro Tag und Tier. Als Applikationsform wurde hier eine subkutan gesetzte Mini-Pumpe gewählt. Diese Methode erwies sich als wirkungsvoll und innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 21 Tagen kam es zu einer Suppression von LH, FSH und Testosteron. Auch eine Verkleinerung der Hodengröße konnte bei allen Schafen festgestellt werden. Nach Entfernung der Mini-Pumpe kehrten alle Tiere innerhalb einer Woche zu normalen Sekretionsmustern zurück.

Einen Versuch mit Applikation eines GnRH-Agonisten (D-Ser Bu des Gly LHRH Ethylamid) über einen Zeitraum von 8 Tagen praktizierten FRASER und LINCOLN (1980). Als Versuchstiere dienten adulte Schafböcke, denen 8 Tage lang im 24 Stunden-Abstand der GnRH-Agonist intravenös verabreicht wurde. Gemessen wurden neben der Plasmakonzentration von LH, FSH und Testosteron auch der Hodendurchmesser und die Sekretion der Drüsen im Zwischenschenkelspalt. Das Behandlungsintervall von 8 Tagen erniedrigte die Ansprechbarkeit der Hypophyse, hemmte aber nicht die endogene Gonadotropinfreisetzung. Bereits einen Tag nach der letzten Injektion konnten physiologische FSH-Level und spontane LH-Peaks gemessen werden. Während des Untersuchungszeitraumes konnte keine Veränderung im Hodendurchmesser gemessen werden, jedoch sistierte die Freisetzung des Sekretes aus den Drüsen im Zwischenschenkelspalt. Alle beobachteten Effekte waren reversibel.

CHANDOLIA et al. (1997) untersuchten die Wirkung des GnRH-Agonisten Leuprolid in einer Dosierung von 1,5 mg/kg. Der Versuchszeitraum betrug insgesamt 24 Wochen. Die Schafböcke waren zu Beginn der Studie 2 Wochen alt. Der Wirkstoff wurde intramuskulär im Alter von 3 und 7 Wochen verabreicht. In dieser Untersuchung konnte bei Hodengröße und Körpergewicht kein Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Es konnten zwar Veränderungen bei LH- und Testosteronkonzentrationen direkt nach der Injektion von Leuprolid gemessen werden, diese wirkten sich aber nicht in einer Reduktion der Hodengröße und letztendlich auch nicht in einer Unterdrückung der Spermatogenese aus. Von allen Tieren konnte am Ende der Studie Sperma durch Elektroejakulation gewonnen werden.

JIMÉNEZ-SEVERIANO et al. (2007) verglichen die Veränderungen beim adulten Schafbock und Bullen bei der Behandlung mit dem GnRH-Analogon Azagly-Nafarelin über einen Zeitraum von 28 Tagen. Es wurde in der Behandlungsgruppe eine subkutane Mini-Pumpe gewählt, die die tägliche Zufuhr von 1µg/kg Körpergewicht des Wirkstoffes gewährleisten sollte. Die Schafböcke reagierten auf die Behandlung zunächst mit einem Anstieg der LH- und Testosteronkonzentration innerhalb der ersten 4 Stunden, danach sanken die Werte unter die Ausgangskonzentrationen. Die FSH-Werte stiegen innerhalb der ersten 4 Stunden ebenfalls an, sanken danach aber nicht unter Kontrollwerte ab. Beim Bullen stiegen die Werte von LH und Testosteron direkt nach Behandlung innerhalb der ersten 4 Stunden rasant an. Testosteron fiel dann auf Basalwerte innerhalb von 16 Stunden und stieg dann bis Tag 18 wieder leicht an. LH blieb während der gesamten Untersuchung oberhalb der Kontrollwerte. Auch FSH stieg direkt nach Behandlung an, fiel dann aber wieder auf die Werte der Kontrolltiere zurück. Insgesamt wurde bei diesem Versuch deutlich, dass die erste Reaktion auf die Behandlung mit einem GnRH-Agonisten beim Schaf und beim Bullen gleich verläuft. Beim Bullen bleibt der erhöhte LH-Wert aber länger bestehen als beim Schaf. Auch der Anstieg von Testosteron ist innerhalb des Behandlungszeitraumes beim Bullen deutlich ausgeprägter als beim Schafbock.

An Tag 21 wurde das Sekretionsmuster von LH und Testosteron genauer untersucht. Beim Schafbock und beim Bullen waren die Konzentrationen in der Behandlungsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Beim Schaf konnte keine Pulsatilität festgestellt werden. Bei den Kontrolltieren konnten für LH $2,67 \pm 0,25$ Pulse in 24 Stunden gemessen werden. Bei 5 von 8 Bullen konnten 1-2 LH-Pulse mit einer geringeren Amplitude als bei den Kontrolltieren nachgewiesen werden. Beim Schaf und beim Bullen gab es an Tag 21 bei der FSH-Konzentration keinen Gruppenunterschied.

JIMÉNEZ-SEVERIANO et al. (2007) erwarteten an Tag 21 ihres Versuchs eine deutliche Verringerung der LH- und Testosteronwerte beim Schafbock. Die Autoren erklären das Ausbleiben dieser Veränderung mit der kurzen Zeitspanne ihres Versuchs. Zum Ende der 28 Tage konnte eine Verringerung der Hormonwerte verzeichnet werden, welche vermutlich weiter hätte nachgewiesen werden können, wenn der Versuch zeitlich ausgedehnter gewesen wäre. Auch JIMÉNEZ-SEVERIANO et al. (2007) können die Speziesunterschiede nicht endgültig klären. Ihre Theorie lautet, dass die unterschiedliche Reaktion auf die Behandlung mit GnRH-Analoga auf einer unterschiedlichen Beeinflussung der Freisetzung der Gonadotropine beruht. Möglich ist, dass die Speziesunterschiede auf eine unterschiedliche intrazelluläre Verbindung der Gonadotropine zu Chromo- und Sekretograninen in den Sekretionsgranula zurückzuführen sind. Zudem ist es möglich, dass die GnRH-Behandlung einen Effekt auf die Activin-A-Synthese hat. Dieses Protein ist ebenso an der LH-Sekretion beteiligt, unabhängig von der Granin-abhängigen Freisetzung (NICOL et al., 2004).

TILBROOK et al. (1993) testeten über einen Zeitraum von 16 Wochen an juvenilen Schafböcken, ob eine Behandlung mit einem GnRH-Agonisten das Einsetzen der Pubertät unterdrücken kann. Es wurden hier subkutane Implantate verwendet, die 100µg GnRH-Agonist enthielten (D-Trp-Pro-N-Ethylamid) und alle 4 Wochen erneuert wurden. Eine 2. Gruppe erhielt Mini-Pumpen, die pro Tag 50µg des GnRH-Agonisten freisetzten. Auch die Pumpen wurden alle 4 Wochen ersetzt. Durch beide Applikationsformen konnte eine verminderte Hodenentwicklung erreicht werden und die Tiere aus beiden Gruppen (Implantat/Mini-Pumpe) wiesen von der 10. Woche bis 8 Wochen nach Behandlung eine signifikant geringere Hodengröße im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die erzielten Effekte waren reversibel und 8 Wochen nach Ende der Behandlung konnten sowohl bei Hodengröße als auch beim Paarungsverhalten keine Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Behandlungsgruppen festgestellt werden. Ein Unterschied bestand jedoch beim Paarungsverhalten zwischen der Implantat-Gruppe und der Mini-Pumpen-Gruppe während des Versuchszeitraumes. Die Tiere mit Mini-Pumpe zeigten weniger Ejakulationen und eine verlängerte Zeitdauer bis zum Besteigen der weiblichen Ziege. Nach 16 Wochen waren die Testosteronwerte der Mini-Pumpen-Gruppe signifikant niedriger als die der Implantat-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Testosteronwerte der Kontroll- und Implantatgruppe waren am Ende der Studie höher als zu Beginn der Untersuchung. Bei den Tieren mit eingesetzter Mini-Pumpe blieben diese Werte konstant. Die Testosteronwerte der Kontrollgruppe lagen am Ende der Untersuchung zwar etwas oberhalb der Implantatgruppe, der

Unterschied war aber nicht signifikant. TILBROOK et al. (1993) kommen zu dem Schluss, dass sich durch beide Möglichkeiten, Mini-Pumpe und Implantat, beim Merinobock das Einsetzen der Pubertät sicher verhindern lässt, das Hodenwachstum deutlich verringert, das geschlechtsspezifische Sexualverhalten verhindert und die Effekte vollständig reversibel sind. Zudem wurde auch eine geringere Zunahme des Körpergewichtes in beiden Behandlungsgruppen erreicht.

Im Vergleich hatte die Mini-Pumpe einen stärkeren Effekt als das im Vergleich getestete subkutane Implantat. Das lässt sich darauf zurückführen, dass durch die Pumpe eine konstante Wirkstofffreisetzung erreicht wird, wohingegen das Implantat zu Ende der vierwöchigen Periode eine nur noch ungenügende Freisetzung des GnRH-Agonisten liefert. Der Effekt der erfolgreichen Downregulation der GnRH-Rezeptoren lässt sich auch nicht durch tägliche Injektionen von GnRH erzielen (SANDOW, 1982). Um eine sichere Wirkung zu erzielen, muss die Applikationsform eine konstante und gleichbleibende Wirkstofffreisetzung gewährleisten.

Die Schlussfolgerung, die aus der vorliegenden Studie gezogen wird, ist, dass es grundsätzlich möglich, ist die Fortpflanzungsfähigkeit beim juvenilen kleinen Wiederkäuer mit GnRH-Analoga zu unterdrücken. Das zeigt eindeutig die Studie von TILBROOK et al. (1993). Das in dieser Arbeit gewählte Präparat mit 4,7 mg Deslorelin pro Implantat führte allerdings nicht bei allen Tieren zu dem erwarteten Effekt. Die Vermutung ist, dass das Implantat mit 4,7 mg Wirkstoff nicht ausreicht, um bei allen Tieren konstant denselben Effekt zu erzielen und damit die Dosis zu gering ist. Dazu kommen wahrscheinlich auch individuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren. TILBROOK et al. (1993) stellten fest, dass das Implantat im Vergleich zur subkutanen Mini-Pumpe einen deutlich geringeren Effekt hat. Die Vermutung liegt nah, dass die Applikationsform des Implantates für den kleinen Wiederkäuer nicht optimal ist und der Wirkstoff ungenügend freigesetzt oder resorbiert wird.

In Versuch 2 wurde zwar bei einem Teil der Tiere ein 2. Implantat eingesetzt, dies erfolgte aber erst nach Ablauf von ca. 6 Monaten. Für den Hund wird eine Wirkdauer von 6 Monaten angegeben (TRIGG et al., 2006). Durch das 2. Implantat wird die zugeführte Dosis also nicht verdoppelt, sondern die Wirkdauer über den Zeitraum von 6 Monaten verlängert. Aber auch eine Verlängerung der Wirkung führte nicht dazu, dass ein konstanter Effekt erzielt wurde.

Letztendlich kann das 4,7 mg Suprelorin®-Implantat zur sicheren Unterdrückung des Einsetzens der Geschlechtsreife beim juvenilen kleinen Wiederkäuer nicht empfohlen werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Untersuchung war es zu prüfen, ob der Einsatz eines slow-release-GnRH-Implantates sicher zur Unterdrückung der Hodenentwicklung beim juvenilen kleinen Wiederkäuer führt. Getestet wurde der Wirkstoff Deslorelin an insgesamt 10 Tieren, 7 Schafen und 3 Ziegen. Die gleiche Zahl an Tieren wurde als Kontrollgruppe untersucht. Im Abstand von 2 Wochen wurden zehnmal eine klinische Allgemeinuntersuchung und eine andrologische Untersuchung vorgenommen und die Parameter Puls, Atmung, Temperatur, Körpergewicht, Körpergröße, Hodenkonsistenz, Hodenlänge, -breite, -höhe und -umfang ermittelt. Im Anschluss erfolgte jedes Mal eine sonographische Untersuchung des Hodens und Nebenhodens mit Durchführung einer Grauwertanalyse und eine Blutabnahme zur Bestimmung der Testosteronkonzentration. Nach diesen ersten 10 Untersuchungen wurden 4 der Schafe und 3 Ziegen kastriert, die gleiche Anzahl in der jeweiligen Kontrollgruppe. Nach Entnahme der Testikel wurde aus dem Nebenhoden Sekret zur spermatologischen Beurteilung gewonnen. Hoden und Nebenhoden wurden histologisch auf das Vorhandensein der Spermatogenese untersucht. Um die Wirkung eines 2. Implantates zu überprüfen, wurde 3 Schafen ein 2. Implantat injiziert. Es folgten 5 Untersuchungen wie oben beschrieben und zum Abschluss wurden alle Schafe kastriert.

Es konnten folgende relevante Ergebnisse gefunden werden:

- Klinische Parameter wurden nicht signifikant beeinflusst.
- Durch das slow-release-GnRH-Implantat kann die Hodenentwicklung nicht sicher unterdrückt werden.
- Bei einigen Tieren konnte eine Verkleinerung des Hodens bzw. ein geringeres Wachstum des Hodens festgestellt werden.
- Bei Tieren mit kleinem Hoden konnte keine Spermatogenese nachgewiesen werden.
- Es gibt keine Korrelation zwischen Konsistenz und Vorliegen der Spermatogenese.
- Anhand der Graustufenanalyse des Hodens kann keine sichere Aussage über Entwicklungsstand und Fertilitätsstatus gemacht werden.

Die Gründe, warum das Implantat nicht zur sicheren Unterdrückung der Hodenentwicklung führt, sind unklar und müssen weiter untersucht werden.

7 SUMMARY

The study goal was to investigate whether the application of a slow-release GnRH implant safely provides a suppression of testis development in juvenile small ruminants. The agent Deslorelin was tested on ten animals in total (seven sheep and three goats). The same number of animals was used as a control group. A general clinical examination and an andrological examination were performed at ten different time points with a temporal distance of two weeks between examination sets. Examinations included the assessment of heart rate, respiratory rate, body temperature, body weight, body height, testis consistency, testis diameters (length, width, height and circumference). Subsequently, ultrasound examinations of the testis and epididymis including a grayscale analysis with additional blood withdrawals for the analysis of testosterone levels were performed. After these first ten examinations, four sheep and three goats were castrated in both, the Deslorelin and the control group. After removal of the testes, sperm was extracted from the epididymis for spermatological evaluation. Testes and epididymis were examined histologically for the presence of spermatogenesis. To further investigate the effect of a second implant, three sheep were injected with an additional implant. A follow-up of five examinations as described above was performed and finally all sheep were castrated.

The following relevant results were found:

- Clinical parameters were not significantly influenced.
- Testis development cannot safely be inhibited by slow-release GnRH implants.
- In some animals a decrease in testicular volume or testicular growth was observed.
- In animals with small testes no spermatogenesis was found.
- There seems to be no correlation between testis consistency and the presence of spermatogenesis.
- It is not possible to give a reliable statement for testes development and fertility with the help of a gray scale analysis.

The reasons for the implant's failure to safely suppress testicular development are unclear and need to be investigated in further studies.

8 LITERATURVERZEICHNIS

AGUADO, M., GARDE, J., MADRIADANO, J., PEREZ, S., GARRIDO, D., MONTORO, V. (1994)

Congelacion postmortem de semen de epididimo de morueco

Proceedings of the 7th Jornadas Internacionales de Reproduccion in Animals, Spain, 283

AHMAD, N., HALTMEYER, G. C., EIK-NES, K. B. (1975)

Maintenance of spermatogenesis with testosterone or dihydrotestosterone in hypophysectomized rats

Journal of Reproduction and Fertility 44, 103-107

AHMAD, N., NOAKES, D. E. (1995)

Ultrasound imaging in determining the presence of testicular degeneration in two male goats

British Veterinary Journal 151, 101-110

AHMAD, N., NOAKES, D. E. (1996)

Sexual maturity in british breeds of goat kids

British Veterinary Journal 152, 93-103

AHMAD, N., NOAKES, D. E., SUBANDRIO, A. L. (1991)

B-mode real time ultrasonographic imaging of the testis and epididymis of sheep and goats

Veterinary Record 128, 491-496

AHMADI, B., LAU, C. P.-S., GIFFIN, J., SANTOS, N., HAHNEL, A., RAESIDE, J., CHRISTIE, H., BARTLEWSKI, P. (2012)

Suitability of epididymal and testicular ultrasonography and computerized image analysis for assessment of current and future semen quality in the ram

Experimental Biology and Medicine 237, 186-193

AL-KAWMANI, A. A., ALFURAIJI, M. M., ABOU-TARBOUSH, F. M., ALODAN, M. A., FARAH, M. A. (2014)

Developmental changes in testicular interstitium in the Najdi Ram Lambs

Saudi Journal of Biological Sciences 21, 133-137

ALBERIO, R., COLAS, G. (1976)

Influence of photoperiodism on the sexual development of the young Ile-de-France ram

Proceedings of the Eighth International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination, 12-16

ALMOND, G. W., ESBENSHADE, K. L., SMITH, C. A., RICHARDS, R. G. (1992)

Effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on serum luteinizing hormone and testosterone concentrations in boars

American Journal of Veterinary Research 53, 22-25

ARNOLD, S. (2010)

Symposium Deslorelin

7th EVSSAR Congress

ASDELL, S. A., HUBBS, C. L. (1964)

Puberty

In: Patterns of Mammalian Reproduction

Cornell University Press Ithaca, New York, 317-350

ASPDEN, W. J., RODGERS, R. J., STOCCO, D. M., SCOTT, P. T., WREFORD, N. G., TRIGG, T. E., WALSH, J., D'OCCHIO, M. J. (1998)

Changes in Testicular Steroidogenic Acute Regulatory (STAR) Protein, Steroidogenic Enzymes and Testicular Morphology Associated with Increased Testosterone Secretion in Bulls Receiving The Luteinizing Hormone Releasing Hormone Agonist Deslorelin

Domestic Animal Endocrinology 15, 227-238

BANGEN, M. (2011)

Sonomorphologische Untersuchung des Hengsthodens zur Überprüfung des Fertilitätsstatus

Diss. med. vet., Justus-Liebig-Universität Gießen

BAUMGARTNER, W. (2014)

Allgemeine Klinische Untersuchung

In: Klinische Propädeutik der Haus- und Heimtiere

Enke 8, 80

BELIBASAKI, S., KOUIMTZIS, S. (2000)

Sexual activity and body and testis growth in prepubertal ram lambs of Friesland, Chios, Karagouniki and Serres dairy sheep in Greece

Small Ruminant Research 37, 109-113

BERGFELD, E. G., D'OCCHIO, M. J., KINDER, J. E. (1996)

Continued desensitization of the pituitary gland in young bulls after treatment with the luteinizing hormone-releasing hormone agonist deslorelin

Biology of Reproduction 54, 769-775

BILASPURI, G. S., SINGH, K. (1992)

Developmental changes in body weight and testicular characteristics in Malabari goat kids

Theriogenology 37, 507-520

BLASH, S., MELICAN, D., GAVIN, W. (2000)

Cryopreservation of epididymal sperm obtained at necropsy from goats

Theriogenology 54, 899-905

BLUE, B. J., PICKETT, B. F., SQUIRES, E. L., MCKINNON, A. O., NETT, T. M., AMANN, R. P., SHINER, K. A. (1991)

Effect of pulsatile or continuous administration of GnRH on reproductive function of stallions

Journal of Reproduction and Fertility Supplement 44, 145-154

BONGSO, T. A., JAINUDEEN, M. R., SITI ZAHRAH, A. (1982)

Relationship of scrotal circumference to age, body weight and onset of spermatogenesis in goats

Theriogenology 18, 513-524

BOYLE, M. S., SKIDMORE, J., ZHANG, J., COX, J. E. (1991)

The effects of continuous treatment of stallions with high levels of a potent GnRH analogue

Journal of Reproduction and Fertility Supplement 44, 169-182

BRAUN, J., SCHALLENBERGER, E. (1994)

Der Einfluß einer Langzeitapplikation des GnRH-Agonisten Buserelin auf die Samenbeschaffenheit sowie die Konzentration von LH, Testosteron und Östradiol-17 β beim Bullen

Reproduction in Domestic Animals 29, 1-11

BREMNER, W. J., FINDLAY, J. K., CUMMING, I. A., HUDSON, B., DE KRETZER, D. M. (1976)

Pituitary-Testicular Responses in Rams to Prolonged Infusions of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH)

Biology of Reproduction 15, 141-146

BRINSKO, S. P., SQUIRES, E. L., PICKETT, B. W., NETT, T. M. (1998)

Gonadal and Pituitary Responsiveness of Stallions is not Down-Regulated by Prolonged Pulsatile Administration of GnRH

Journal of Andrology 19, 100-109

BRITO, L. F., BARTH, A., WILDE, R. E., KASTELIC, J. P. (2012)

Testicular ultrasonogram pixel intensity during sexual development and its relationship with semen quality, sperm production, and quantitative testicular histology in beef bulls

Theriogenology 78, 68-76

BUSCH, W., HOLZMANN, A. (2001)

Spezielle Andrologische Untersuchung

In: Veterinärmedizinische Andrologie

Schattauer (Verlag) 1, 218-244

CAPUTA, M., FEISTKORN, G., JESSEN, C. (1986)

Effects of brain and trunk temperatures on exercise performance in goats

Pflügers Archiv : European Journal of Physiology 406, 184-189

CARMON, J. L., GREEN, W. W. (1952)

Histological study of the development of the testis of the ram

Journal of Animal Science 11, 674-687

- CARTEE, R. E., RUMPH, P. F., ABUZOID, S., CARSON, R. (1990)
Ultrasonographic examination and measurement of ram testicles
Theriogenology 33, 867-875
- CHAKRABORTY, P. K., STUART, L. D., BROWN, J. L. (1989)
Puberty in the male Nubian Goat: Serum concentrations of LH, FSH and testosterone from birth through puberty and semen characteristics at sexual maturity
Animal Reproduction Science 20, 91-101
- CHANDOLIA, R. K., BARTLEWSKI, P. M., OMEKE, B. C., BEARD, A. P., RAWLINGS, N. C., PIERSON, R. A. (1997)
Ultrasonography of the developing reproductive tract in ram lambs: Effects of a GnRH agonist
Theriogenology 48, 99-117
- CHANDOLIA, R. K., HONARAMOOZ, A., OMEKE, B. C., PIERSON, R., BEARD, A. P., RAWLINGS, N. C. (1997)
Assessment of development of the testes and accessory glands by ultrasonography in bull calves and associated endocrine changes
Theriogenology 48, 119-132
- CLARKE, I. J. (1987)
New concepts in gonadotropin-releasing hormone action on the pituitary gland
Seminars in Reproductive Endocrinology 5, 345-352
- CLAUS, R., ROTTNER, S., RUECKERT, C. (2008)
Individual return to Leydig cell function after GnRH-immunization of boars
Vaccine 26, 4571-4578
- CLAYTON, R. N., HUHTANIEMI, I. T. (1982)
Absence of gonadotropin-releasing hormone receptors in human gonadal tissue
Nature 299, 56-59
- CLERMONT, Y., HARVEY, S. C. (1967)
Effects of hormones on spermatogenesis in the rat
Ciba Foundation Symposium - Endocrinology of the Testis 16, 173-196

COGNIÉ, Y., CROZET, N., GUÉRIN, Y., POULIN, N., BÉZARD, J., DUCHAMP, G., MAGISTRINI, M., PALMER, E. (1992)

Fécondation in vitro chez les ovins, caprins et équins

Annales de Zootechnie 41, 353-359

COUROT, M., ORTAVANT, R. (1981)

Endocrine control of spermatogenesis in the ram

Journal of Reproduction and Fertility Supplement 30, 47-60

D'OCCHIO, M., ASPDEN, W. (1998)

Endocrine and reproductive responses of male and female cattle to agonists of gonadotrophin-releasing hormone

Journal of Reproduction and Fertility Supplement 54, 101-114

D'OCCHIO, M., FORDYCE, G., WHYTE, T., ASPDEN, W., TRIGG, T. (2000)

Reproductive responses of cattle to GnRH agonists

Animal Reproduction Science 60, 433-442

D'OCCHIO, M. J., ASPDEN, W. J. (1996)

Characteristics of luteinizing hormone (LH) and testosterone secretion, pituitary responses to LH-releasing hormone (LHRH), and reproductive function in young bulls receiving the LHRH agonist deslorelin: effect of castration on LH responses to LHRH

Biology of Reproduction 54, 45-52

DELGADILLO, J. A., CHEMINEAU, P. (1992)

Abolition of the seasonal release of luteinizing hormone and testosterone in Alpine male goats (*Capra hircus*) by short photoperiodic cycles

Journal of Reproduction and Fertility 94, 45-55

DELGADILLO, J. A., CORTEZ, M. E., DUARTE, G., CHEMINEAU, P., MALPAUX, B. (2004)

Evidence that the photoperiod controls the annual changes in testosterone secretion, testicular and body weight in subtropical male goats

Reproduction Nutrition Development 44, 183-193

- DELGADILLO, J. A., DE SANTIAGO-MIRAMONTES, M. A., CARRILLO, E. (2007)
Season of birth modifies puberty in female and male goats raised under subtropical conditions
Animal 1, 858-864
- DELORME, S., WEISSER, G., ZUNA, I., FEIN, M., LORENZ, A., VAN KAICK, G. (1995)
Quantitative characterization of color Doppler images: reproducibility, accuracy, and limitations
Journal of Clinical Ultrasound 23, 537-550
- DEVESON, S., FORSYTH, I. A., ARENDT, J. (1992)
Retardation of pubertal development by prenatal long days in goat kids born in autumn
Journal of Reproduction and Fertility 95, 629-637
- DONOVAN, B. T., BOSCH, J. J. W. (1965)
Physiology of Puberty
E. Arnold, Williams & Wilkins Co. Vol. 15, 27-35
- DUN, R. B. (1955)
Puberty in Merino Rams
Australian Veterinary Journal 31, 104-107
- DUNSHEA, F. R., COLANTONI, C., HOWARD, K., MCCAULEY, I., JACKSON, P., LONG, K. A., LOPATICKI, S., NUGENT, E. A., SIMONS, J. A., WALKER, J. (2001)
Vaccination of boars with a GnRH vaccine (Improvac) eliminates boar taint and increases growth performance
Journal of Animal Science 79, 2524-2535
- EILTS, B. E., PECHMAN, R. D., TAYLOR, H. W., USENIK, E. A. (1989)
Ultrasonographic evaluation of induced testicular lesions in male goats
American Journal of Veterinary Research 50, 1361-1364
- EINARSSON, S., ANDERSSON, K., WALLGREN, M., LUNDSTRÖM, K., RODRIGUEZ-MARTINEZ, H. (2009)
Short- and long-term effects of immunization against gonadotropin-releasing hormone, using Improvac™, on sexual maturity, reproductive organs and sperm morphology in male pigs
Theriogenology 71, 302-310

EINARSSON, S., BRUNIUS, C., WALLGREN, M., LUNDSTRÖM, K., ANDERSSON, K., ZAMARATSKAIA, G., RODRIGUEZ-MARTINEZ, H. (2011)

Effects of early vaccination with Improvac® on the development and function of reproductive organs of male pigs

Animal Reproduction Science 127, 50-55

ELWISHY, A., ELSAWAF, S. (1971)

Development of sexual activity in male Damascus goats

Indian Journal of Animal Sciences 5, 350-356

ENGELHARDT, W. V., BREVES, G., DIENER, M., GÄBEL, G. (2015)

Endokrinologie und Reproduktion

In: Physiologie der Haustiere

Enke Verlag, Vol. 5, 531-538

FOURNIER-DELPECH, S., COLAS, G., COUROT, M., ORTAVANT, R., BRICE, G., CORNU, C., GUÉRIN, Y., LEBRETON, Y. (1979)

Epididymal sperm maturation in the ram: motility, fertilizing ability and embryonic survival after uterine artificial insemination in the ewe

Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique 19, 597-605

FRASER, H. M., LINCOLN, G. A. (1980)

Effects of Chronic Treatment with an LHRH Agonist on the Secretion of LH, FSH and Testosterone in the Ram

Biology of Reproduction 22, 269-276

FREDRIKSEN, B., JOHNSEN, A. M. S., SKUTERUD, E. (2011)

Consumer attitudes towards castration of piglets and alternatives to surgical castration

Research in Veterinary Science 90, 352-357

FUCHS, T., NATHUES, H., KOEHRMANN, A., ANDREWS, S., BROCK, F., SUDHAUS, N., KLEIN, G. (2009)

A comparison of the carcass characteristics of pigs immunized with a 'gonadotrophin-releasing factor (GnRF)' vaccine against boar taint with physically castrated pigs

Meat Science 83, 702-705

GALLOWAY, D. B., PELLETIER, J. (1975)

Luteinizing hormone release in entire and castrated rams following injection of synthetic luteinizing hormone releasing hormone, and effect of testosterone propionate pre-treatment

Journal of Endocrinology 64, 7-16

GANTER, M., BENESCH, C., BÜRSTEL, D., ENNEN, S., KAULFUß, K. H., MAYER, K., MOOG, U., MOORS, E., SEELIG, B., SPENGLER, D., STROBEL, H., TEGTMEYER, P., VOIGT, K., WAGNER, H. W. (2012)

Empfehlung für die Haltung von Schafen und Ziegen der Deutschen Gesellschaft für die Krankheiten der kleinen Wiederkäuer

Fachgruppe der DVG Teil 1, 314-325

GIFFIN, J. L., FRANKS, S. E., RODRIGUEZ-SOSA, J. R., HAHNEL, A., BARTLEWSKI, P. M. (2009)

A Study of Morphological and Haemodynamic Determinants of Testicular Echotexture Characteristics in the Ram

Experimental Biology and Medicine 234, 794-801

GOBELLO, C. (2007)

New GnRH analogs in canine reproduction

Animal Reproduction Science 100, 1-13

GODFREY, S. I., WALKDEN-BROWN, S. W., MARTIN, G. B., SPEIJERS, E. J. (1996)

Immunisation of goat bucks against GnRH to prevent seasonal reproductive and agonistic behaviour

Animal Reproduction Science 44, 41-54

GODINHO, C. L., FRANÇA, L. R. (2003)

Testis morphometry, seminiferous epithelium cycle length, and daily sperm production in domestic cats (*Felis catus*)

Biology of Reproduction 68, 1554-1561

GOERICKE-PESCH, S. (2010)

Reproduction control in cats: New developments in non-surgical methods

Journal of Feline Medicine and Surgery 12, 539-546

GOERICKE-PESCH, S., GEORGIEV, P., ANTONOV, A., ALBOUY, M., WEHREND, A. (2011)

Clinical efficacy of a GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin, Suprelorin®, regarding suppression of reproductive function in tomcats

Theriogenology 75, 803-810

GOERICKE-PESCH, S., GEORGIEV, P., ANTONOV, A., VODENICHAROV, A., NAVARRO, C., WEHREND, A. (2014)

Reversibility of germinative and endocrine testicular function after long-term contraception with a GnRH-agonist implant in the tom - a follow-up study

Theriogenology 81, 941-946

GOERICKE-PESCH, S., GEORGIEV, P., WEHREND, A. (2010)

The use of Suprelorin® in tomcats and queens

7th EVSSAR Congress-Symposium Deslorelin/Deslorelin in Practice 12-14

GOERICKE-PESCH, S., GROEGER, G., WEHREND, A. (2015)

The effects of a slow release GnRH agonist implant on male rabbits

Animal Reproduction Science 152, 83-89

GOERICKE-PESCH, S., WEHREND, A. (2009)

GnRH-Agonisten in der Reproduktionsmedizin beim Kleintier—eine Übersicht

Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere 37, 410

GOERICKE-PESCH, S., WEHREND, A., GEORGIEV, P. (2014)

Suppression of fertility in adult cats

Reproduction in Domestic Animals Supplement 2, 33-40

GOERICKE-PESCH, S., WILHELM, E., HOFFMANN, B. (2010)

Hormonelle Downregulation der Hodenfunktion bei Rüde und Kater – eine retrospektive Studie

Der Praktische Tierarzt 8, 563-570

GOERICKE-PESCH, S., WILHELM, E., LUDWIG, C., DESMOULINS, P. O., DRIANCOURT, M. A., HOFFMANN, B. (2010)

Evaluation of the clinical efficacy of Gonazon implants in the treatment of reproductive pathologies, behavioral problems, and suppression of reproductive function in the male dog

Theriogenology 73, 920-926

GOERICKE-PESCH, S., SPANG, A., SCHULZ, M., ÖZALP, G., BERGMANN, M., LUDWIG, C., HOFFMANN, B. (2009)

Recrudescence of spermatogenesis in the dog following downregulation using a slow release GnRH agonist implant

Reproduction in Domestic Animals 44, 302-308

GOULETSOU, P. G., AMIRIDIS, G. S., CRIPPS, P. J., LAINAS, T., DELIGIANNIS, K., SARATSIS, P., FTHENAKIS, G. C. (2003)

Ultrasonographic appearance of clinically healthy testicles and epididymides of rams

Theriogenology 59, 1959-1972

GRAUE, I. (2002)

Computergestützte Graustufenanalyse sonographischer Befunde des Hodengewebes beim Bullen

Diss. med. vet., Tierärztliche Hochschule Hannover

HALES, J., WEBSTER, M. (1967)

Respiratory function during thermal tachypnoea in sheep

The Journal of Physiology 190, 241-260

HERMES, R. (1998)

Sonographie der Trächtigkeit beim Europäischen Reh (*Capreolus capreolus*) und Quantifizierung endometrialer Veränderungen während der Diapause mittels computergestützter Graustufenanalyse

Diss. med. vet., Freie Universität Berlin

HOFFMANN, B., LANDECK, A. (1999)

Testicular endocrine function, seasonality and semen quality of the stallion

Animal Reproduction Science 57.1, 89-98

HÖHNE, K. (2002)

Ultrasonographische Untersuchung von Hoden und Prostata des Hundes unter besonderer Berücksichtigung der Graustufenanalyse

Diss. med. vet., Tierärztliche Hochschule Hannover

- INABA, T., UMEHARA, T., MORI, J., TORII, R., TAMADA, H., SAWADA, T. (1996)
Reversible suppression of pituitary-testicular function by a sustained-release formulation of a gnRH agonist (Leuprolide acetate) in dogs
Theriogenology 46, 671-677
- JANETT, F., LANKER, U., JÖRG, H., HÄSSIG, M., THUN, R. (2003)
Die Kastration männlicher Lämmer mittels Immunisierung gegen GnRH
Schweizer Archiv für Tierheilkunde 145, 291-299
- JEFFCOATE, I. A., LUCAS, J. M. S., CRIGHTON, D. B. (1982)
Effects of active immunization of ram lambs and bull calves against synthetic luteinizing hormone releasing hormone
Theriogenology 18, 65-77
- JEYAKUMAR, S., DE, A. K., KUNDU, A., ROY, K., SUNDER, J., KUNDU, M. S., BALAKRISHNAN, M., CHAND, S., AHMED, S. K. Z. (2013)
Sonographic characteristics of goat testis on water bath based ultrasonography
Livestock Science 152, 79-87
- JIMENEZ-SEVERIANO, H., D'OCCHIO, M. J., LUNSTRA, D. D., MUSSARD, M. L., KOCH, J. W., EHNIS, L. R., ENRIGHT, W. J., KINDER, J. E. (2003)
Effect of chronic treatment with the gonadotrophin-releasing hormone agonist azagly-nafarelin on basal concentrations of LH in prepubertal bulls
Reproduction 125, 225-232
- JIMÉNEZ-SEVERIANO, H., D'OCCHIO, M. J., LUNSTRA, D. D., MUSSARD, M. L., DAVIS, T. L., ENRIGHT, W. J., KINDER, J. E. (2007)
Comparative response of rams and bulls to long-term treatment with gonadotropin-releasing hormone analogs
Animal Reproduction Science 98, 204-224
- JOHNSON, C. A., THOMPSON, D. L., CARTMILL, J. A. (2003)
Effects of deslorelin acetate implants in horses: Single implants in stallions and steroid-treated geldings and multiple implants in mares
Journal of Animal Science 81, 1300-1307

JUNAI, A., WILLIAMSON, P. E., CUMMINS, J. M., MARTIN, G. B., BLACKBERRY, M. A., TRIGG, T. E. (2003)

Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue Deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs

Reproduction, Fertility and Development 15, 317-322

JURCZAK, A., DOMOSLAWSKA, A., JANOWSKI, T., ZDUNCZYK, S. (2010)

Treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) in dogs using GnRH agonist implant Suprelorin-preliminary results

Journal of EVSSAR Congress, 118

KAABI, M., PAZ, P., ALVAREZ, M., ANEL, E., BOIXO, J., ROUISSI, H., HERRAEZ, P., ANEL, L. (2003)

Effect of epididymis handling conditions on the quality of ram spermatozoa recovered post-mortem

Theriogenology 60, 1249-1259

KARACA, F., AKSOY, M., KAYA, A., ATAMAN, M. B., TEKELI, T. (1999)

Spermatic granuloma in the ram: Diagnosis by ultrasonography and semen characteristics

Veterinary Radiology & Ultrasound 40, 402-406

KASTELIC, J. P., BRITO, L. F. (2012)

Ultrasonography for monitoring reproductive function in the bull

Reproduction in Domestic Animals Supplement 3, 45-51

KAUFFOLD, J., ROHRMANN, H., BOEHM, J., WEHREND, A. (2010)

Effects of long-term treatment with the GnRH agonist deslorelin (Suprelorin®) on sexual function in boars

Theriogenology 74, 733-740

KEßLER, M. R. H. (2010)

Sonographische Untersuchungen des Epididymis beim Eber

Diss. med. vet., Justus-Liebig Universität Gießen

KIYMA, Z., ADAMS, T. E., HESS, B. W., RILEY, M. L., MURDOCH, W. J., MOSS, G. E. (2000)

Gonadal function, sexual behavior, feedlot performance, and carcass traits of ram lambs actively immunized against GnRH

Journal of Animal Science 78, 2237-2243

KOPERA, I., TUZ, R., HEJMEJ, A., SCHWARZ, T., KOCZANOWSKI, J., BILIŃSKA, B. (2009)

Immunolocalization of androgen receptor in the boar epididymis: the effect of GnRH agonist deslorelin

Reproduction in Domestic Animals 44, 266-272

KOPERA, I., TUZ, R., KOTULA-BALAK, M., SCHWARZ, T., KOCZANOWSKI, J., BILINSKA, B. (2008)

Morphofunctional alterations in testicular cells of deslorelin-treated boars: an immunohistochemical study

Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology 309A, 117-126

LACUESTA, L., ORIHUELA, A., UNGERFELD, R. (2015)

Reproductive development of male goat kids reared with or without permanent contact with adult females until 10 months of age

Theriogenology 83, 139-143

LEE, V. W. K., CUMMING, I. A., DE KRETZER, D. M., FINDLAY, J. K., HUDSON, B., KEOGH, E. J. (1976)

Regulation of gonadotrophin secretion in rams from birth to sexual maturity

Journal of Reproduction and Fertility 46, 1-6

LIEBACK-ZIMMERMANN, E. (1993)

Computergestützte sonographische Gewebedifferenzierung des Myokards

In: HETZER, R. (Hrsg.)

Fortschritte in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

LIEBACK, E., MEYER, R., NAWROCKI, M., BELLACH, J., HETZER, R. (1994)

Noninvasive diagnosis of cardiac rejection through echocardiographic tissue characterization

The Annals of Thoracic Surgery 57, 1164-1170

LINCOLN, G. (1976)

Seasonal variation in the episodic secretion of luteinizing hormone and testosterone in the ram

Journal of Endocrinology 69, 213-226

LINCOLN, G. A., FRASER, H. M., ABBOTT, M. P. (1986)

Blockade of pulsatile LH, FSH and testosterone secretion in rams by constant infusion of an LHRH agonist

Journal of Reproduction and Fertility 77, 587-597

LOUW, D. F., JOUBERT, D. M. (1964)

Puberty in the male Dorper sheep and Boer goat

South African Journal of Agricultural Science 7, 509-520

LOVE, C. C. (1992)

Ultrasonographic evaluation of the testis, epididymis, and spermatic cord of the stallion

The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice 8, 167-182

LUCAS, X. (2014)

Clinical use of deslorelin (GnRH agonist) in companion animals: a review

Reproduction in Domestic Animals 49 Supplement 4, 64-71

LUDWIG, C., DESMOULINS, P. O., DRIANCOURT, M. A., GOERICKE-PESCH, S., HOFFMANN, B. (2009)

Reversible downregulation of endocrine and germinative testicular function (hormonal castration) in the dog with the GnRH-Agonist Azagly-Nafarelin as a removable implant "Gonazon"; a preclinical trial

Theriogenology 71, 1037-1045

MADANI, M. O. K., RAHAL, M. S. (1988)

Puberty in Libyan male goats

Animal Reproduction Science 17, 207-216

MCLACHLAN, R. I., WREFORD, N. G., TSONIS, C., DE KRETZER, D. M., ROBERTSON, D. M. (1994)

Testosterone effects on spermatogenesis in the gonadotropin-releasing hormone-immunized rat

Biology of Reproduction 50, 271-280

MELSON, B. E., BROWN, J. L., SCHOENEMANN, H. M., TARNAVSKY, G. K., REEVES, J. J. (1986)

Elevation of serum testosterone during chronic LHRH agonist treatment in the bull
Journal of Animal Science 62, 199-207

MONTOVAN, S. M., DAELS, P. P., RIVIER, J., HUGHES, J. P., STABENFELDT, G. H., LASLEY, B. L. (1990)

The effect of a potent GnRH agonist on gonadal and sexual activity in the horse
Theriogenology 33, 1305-1321

MUFFLY, K. E., NAZIAN, S. J., CAMERON, D. F. (1994)

Effects of follicle-stimulating hormone on the junction-related Sertoli cell cytoskeleton and daily sperm production in testosterone-treated hypophysectomized rats
Biology of Reproduction 51, 158-166

NICOL, L., STRIDSBERG, M., MCNEILLY, A. (2004)

Differential secretion of gonadotrophins: investigation of the role of secretogranin II and chromogranin A in the release of LH and FSH in LbetaT2 cells
Journal of Molecular Endocrinology 32, 467-480

NILNOPHAKOON, N. (1978)

Histological Studies on the Regional Postnatal Differentiation of the Epididymis in the Ram
Anatomia, Histologia, Embryologia 7, 253-272

NISHIMURA, S., OKANO, K., YASUKOUCHI, K., GOTOH, T., TABATA, S., IWAMOTO, H. (2000)

Testis developments and puberty in the male Tokara (Japanese native) goat
Animal Reproduction Science 64, 127-131

NOVOTNY, R., CIZEK, P., VITASEK, R., BARTOSKOVA, A., PRINOSILOVA, P., JANOSOVSKA, M. (2012)

Reversible suppression of sexual activity in tomcats with deslorelin implant
Theriogenology 78, 848-857

OLSTER, D. H., FOSTER, D. L. (1988)

Control of gonadotrophin secretion during the pubertal and seasonal transitions in the male sheep

Journal of Reproduction and Fertility 82, 179-191

PADULA, A. M. (2005)

GnRH analogues—agonists and antagonists

Animal Reproduction Science 88, 115-126

PARADISI, R., LODI, S., BOLELLI, G., VENTUROLI, S. (1980)

Radioimmunoassay of three oestrogens and three androgens in the same plasma sample after extraction and chromatographic separation

Acta Endocrinologica (Copenhagen) 94, 229-234

PHILLIPS, R. W., ANDREWS, F. N. (1936)

The development of the testes and scrotum of the ram, bull and boar

Massachusetts Agricultural Experiment Station Bulletin 331, 16

PICCIONE, G., CAOLA, G., REFINETTI, R. (2002)

Maturation of the daily body temperature rhythm in sheep and horse

Journal of Thermal Biology 27, 333-336

POLISCA, A., ORLANDI, R., TROISI, A., BRECCIA, G., ZERANI, M., BOITI, C., ZELLI, R. (2013)

Clinical efficacy of the GnRH agonist (deslorelin) in dogs affected by benign prostatic hyperplasia and evaluation of prostatic blood flow by Doppler ultrasound

Reproduction in Domestic Animals 48, 673-680

PONGLOWHAPAN, S., LOHACHIT, C. (2010)

Clinical use of GnRH agonist Deslorelin in benign prostatic hyperplasia in dogs

Journal of EVSSAR Congress, 140

RECHENBERG, W. V., SANDOW, J., KLATT, P. (1986)

Effect of long-term infusion of an LH-releasing hormone agonist on testicular function in bulls

Journal of Endocrinology 109, R9-R11

RIESENBECK, A., KLEIN, R., HOFFMANN, B. (2002)

Downregulation, eine neue, reversible Möglichkeit zur Ausschaltung der Hodenfunktion beim Rüden

Der Praktische Tierarzt 83, 512-520

RIVIER, C., RIVIER, J., VALE, W. (1979)

Chronic Effects of [D-Trp6,Pro9-NEt]Luteinizing Hormone-Releasing Factor on Reproductive Processes in the Male Rat

Endocrinology 105, 1191-1201

RODRIGUES, M. H., COSTA, D. S., FONSECA, F. A. (2012)

Proliferation of seminiferous epithelium cells during the postnatal development in goats

Animal Reproduction Science 135, 25-30

RONAYNE, E., ENRIGHT, W. J., ROCHE, J. F. (1993)

Effects of continuous administration of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) or a potent GnRH analogue on blood luteinizing hormone and testosterone concentrations in prepubertal bulls

Domestic Animal Endocrinology 10, 179-189

SANDOW, J. (1982)

Inhibition of pituitary and testicular function by LHRH analogues

Reproductive Endocrinology 2, 19-39

SANDOW, J., VON RECHENBERG, W., BAEDER, C., ENGELBART, K. (1980)

Antifertility effects of an LH-RH analogue in male rats and dogs

International Journal of Fertility 25, 213-221

SANFORD, L., WINTER, J., PALMER, W., HOWLAND, B. (1974)

The profile of LH and testosterone secretion in the ram

Endocrinology 95, 627-631

SARMA, K., DEVI, J. (2012)

Changes in the Seminiferous Epithelium of the Testes during Postnatal Development in Assam Goat

Anatomy Research International 2012, 620-624

- SCHAFER-SOMI, S., KAYA, D., GULTIKEN, N., ASLAN, S. (2014)
Suppression of fertility in pre-pubertal dogs and cats
Reproduction in Domestic Animals 49 Supplement 2, 21-27
- SCHANBACHER, B. D. (1982)
Responses of ram lambs to active immunization against testosterone and luteinizing hormone-releasing hormone
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 242, E201-E205
- SCHANBACHER, B. D., GOMES, W. R., VANDEMARK, N. L. (1974)
Developmental changes in spermatogenesis, testicular carnitine acetyltransferase activity and serum testosterone in the ram
Journal of Animal Science 39, 889-892
- SCHNEIDER, F., FALKENBERG, H., KUHN, G., NÜRNBERG, K., REHFELDT, C., KANITZ, W. (1998)
Effects of treating young boars with a GnRH depot formulation on endocrine functions, testis size, boar taint, carcass composition and muscular structure
Animal Reproduction Science 50, 69-80
- SCHOEMAKER, N. J., VAN DEIJK, R., MUIJLAERT, B., KIK, M. J. L., KUIJTEN, A. M., DE JONG, F. H., TRIGG, T. E., KRUITWAGEN, C. L. J. J., MOL, J. A. (2008)
Use of a gonadotropin releasing hormone agonist implant as an alternative for surgical castration in male ferrets (*Mustela putorius furo*)
Theriogenology 70, 161-167
- SCHONERT, S., REHER, M., GRUBER, A. D., CARSTANJEN, B. (2012)
Use of a deslorelin implant for influencing sex hormones and male behaviour in a stallion - Case report
Acta Veterinaria Hungarica 60, 511-519
- SCOTT, P. R. (2012)
Applications of diagnostic ultrasonography in small ruminant reproductive management
Animal Reproduction Science 130, 184-186
- SCOTT, P. R., SARGISON, N. D. (2010)
Ultrasonography as an adjunct to clinical examination in sheep
Small Ruminant Research 92, 108-119

SHELTON, M. (1978)

Reproduction and breeding of goats

Journal of Dairy Science 61, 994-1010

SIEME, H., TROEDSSON, M. H. T., WEINRICH, S., KLUG, E. (2004)

Influence of exogenous GnRH on sexual behavior and frozen/thawed semen viability in stallions during the non-breeding season

Theriogenology 61, 159-171

SINCLAIR, P. A., SQUIRES, E. J., RAESIDE, J. I., BRITT, J. H., HEDGPETH, V. G. (2001)

The effect of early postnatal treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist on the developmental profiles of testicular steroid hormones in the intact male pig

Journal of Animal Science 79, 1003-1010

SIRIVAIIDYAPONG, S., MEHL, N. S., TRIGG, T. E. (2012)

Delay of puberty and reproductive performance in male dogs following the implantation of 4.7 and 9.4 mg GnRH-agonist deslorelin at an early pre-pubertal age

Reproduction in Domestic Animals 47 Supplement 6, 400-402

SKINNER, J. D., BOOTH, W. D., ROWSON, L. E. A., KARG, H. (1968)

The postnatal development of the reproductive tract of the Suffolk ram, and changes in the gonadotrophin content of the pituitary

Journal of Reproduction and Fertility 16, 463-477

SKINNER, J. D., ROWSON, L. E. A. (1968)

Puberty in Suffolk and cross-bred rams

Journal of Reproduction and Fertility 16, 479-488

SOUZA, C. E., ARAUJO, A. A., OLIVEIRA, J. T., LIMA SOUZA, A. C., NEIVA, J. N., MOURA, A. A. (2010)

Reproductive development of Santa Ines rams during the first year of life: body and testis growth, testosterone concentrations, sperm parameters, age at puberty and seminal plasma proteins

Reproduction in Domestic Animals 45, 644-653

STOUT, T. A. E., COLENBRANDER, B. (2004)

Suppressing reproductive activity in horses using GnRH vaccines, antagonists or agonists

Animal Reproduction Science 82, 633-643

THAU, R. B., LIMONTA, P., SCHMIDT, F., SUNDARAM, K. (1985)

Species differences in the sensitivity to GnRH analogs

Journal of Steroid Biochemistry 23, 811-817

TILBROOK, A. J., GALLOWAY, D. B., WILLIAMS, A. H., CLARKE, I. J. (1993)

Treatment of Young Rams with an Agonist of GnRH Delays Reproductive Development

Hormones and Behavior 27, 5-28

TRIGG, T. E., DOYLE, A. G., WALSH, J. D., SWANGCHAN-UTHAI, T. (2006)

A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction

Theriogenology 66, 1507-1512

TRIGG, T. E., WRIGHT, P. J., ARMOUR, A. F., WILLIAMSON, P. E., JUNAIDI, A., MARTIN, G. B., DOYLE, A. G., WALSH, J. (2001)

Use of a GnRH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs

Journal of Reproduction and Fertility Supplement 57, 255-261

TURNER, R. (1998)

Ultrasonography of the genital tract of the stallion

Equine Diagnostic Ultrasound, 446-479

ÜLKER, H., KANTER, M., GÖKDAL, Ö., AYGÜN, T., KARAKUŞ, F., SAKARYA, M. E., DEAVILA, D. M., REEVES, J. J. (2005)

Testicular development, ultrasonographic and histological appearance of the testis in ram lambs immunized against recombinant LHRH fusion proteins

Animal Reproduction Science 86, 205-219

ÜLKER, H., YILMAZ, A., KARAKUŞ, F., YÖRÜK, M., BUDAĞ, C., DEAVILA, D. M., REEVES, J. J. (2009)

LHRH fusion protein immunization alters testicular development, ultrasonographic and histological appearance of ram testis

Reproduction in Domestic Animals 44, 593-599

- UNGERFELD, R., GONZALEZ-PENSADO, S. P. (2008)
Social rank affects reproductive development in male lambs
Animal Reproduction Science 109, 161-171
- WATSON, R. H., SAPSFORD, C. S., MCCANCE, I. (1956)
The development of the testis, epididymis, and penis in the young Merino ram
Australian Journal of Agricultural Research 7, 574-590
- WU, F., IRBY, D., CLARKE, I., CUMMINS, J., DE KRETZER, D. (1987)
Effects of gonadotropin-releasing hormone pulse-frequency modulation on luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone secretion in hypothalamo/pituitary-disconnected rams
Biology of Reproduction 37, 501-510
- XUE, J. L., DIAL, G. D., BARTSH, S., KERKAERT, B., SQUIRES, E. J., MARSH, W. E., FERRE, G. (1994)
Influence of a gonadotropin-releasing hormone agonist on circulating concentrations of luteinizing hormone and testosterone and tissue concentrations of compounds associated with boar taint
Journal of Animal Science 72, 1290-1298
- YAO, T. S., EATON, O. N. (1954)
Postnatal growth and histological development of reproductive organs in male goats
American Journal of Anatomy 95, 401-431
- YARNEY, T. A., SANFORD, L. M. (1989)
Pubertal changes in the secretion of gonadotropic hormones, testicular gonadotropic receptors and testicular function in the ram
Domestic Animal Endocrinology 6, 219-229
- ZAMARATSKAIA, G., ANDERSSON, H. K., CHEN, G., ANDERSSON, K., MADEJ, A., LUNDSTRÖM, K. (2008)
Effect of a gonadotropin-releasing hormone vaccine (Improvac™) on steroid hormones, boar taint compounds and performance in entire male pigs
Reproduction in Domestic Animals 43, 351-359

9 TABELLENANHANG

Tabelle 63: Untersuchungszeitpunkt (ZP) und die klinischen Parameter Herzfrequenz pro Minute (HF), Atemfrequenz pro Minute (A), Körpertemperatur (T), Körpergröße in cm (KG) aller Schafe aus Versuch 1 und 2

Tiernummer	ZP	HF	A	T	KG
7	1	93	72	39,6	75,0
	2	124	52	40,0	73,0
	3	124	40	39,8	77,0
	4	116	48	39,4	76,0
	5	108	64	40,1	73,0
	6	104	112	39,8	73,5
	7	120	40	39,6	76,5
	8	100	40	39,6	81,0
	9	60	36	39,3	80,0
	10	104	48	40,3	79,0
	11	80	48	39,2	85,0
	12	92	36	38,9	80,5
	13	100	24	39,3	88,0
	14	92	40	39,3	88,0
	15	88	40	39,5	86,0
8	1	88	60	39,4	70,0
	2	120	52	39,7	67,5
	3	104	128	39,7	66,0
	4	108	48	39,7	66,0
	5	120	80	39,9	68,0
	6	88	56	39,4	68,5
	7	132	100	39,5	72,0
	8	120	40	39,5	72,0
	9	60	36	38,8	74,0
	10	100	60	39,5	77,0
	11	88	40	39,5	84,0
	12	80	40	39,2	80,0
	13	88	40	39,1	87,0
	14	112	36	39,1	78,0

Tabellenanhang

	15	100	60	39,5	77,0
9	1	116	64	39,8	72,0
	2	136	80	40,0	72,0
	3	88	60	39,9	74,0
	4	120	80	40,1	69,0
	5	96	60	39,8	73,0
	6	152	76	39,9	71,0
	7	100	44	39,5	78,0
	8	100	40	40,1	80,0
	9	60	36	39,0	74,0
	10	80	48	40,3	82,0
10	1	80	60	40,1	65,0
	2	148	140	40,0	72,0
	3	140	48	39,8	72,0
	4	108	60	40,5	73,0
	5	120	88	40,2	73,5
	6	88	64	39,4	71,0
	7	140	40	39,5	76,0
	8	120	40	39,5	69,0
	9	80	40	38,7	71,0
	10	100	60	40,0	76,0
15	1	96	40	40,2	70,0
	2	164	72	40,0	70,0
	3	104	76	39,9	68,0
	4	146	60	39,6	68,0
	5	112	100	40,0	69,0
	6	96	112	39,9	71,0
	7	88	60	39,6	78,0
	8	100	40	39,6	72,0
	9	96	44	39,4	79,0
	10	96	48	40,3	78,0
	11	100	40	39,5	79,0
	12	80	28	39,1	82,0
	13	80	28	39,3	80,0
	14	100	36	39,1	81,0
	15	88	36	40,2	87,0

Tabellenanhang

16	1	72	40	40,3	70,0
	2	132	84	39,9	71,0
	3	112	128	40,2	70,0
	4	124	100	40,0	68,0
	5	164	126	40,1	75,5
	6	96	112	39,9	73,0
	7	124	80	39,5	77,0
	8	124	60	40,1	79,0
	9	96	44	38,8	72,5
	10	100	60	39,9	81,0
	11	88	40	39,2	86,0
	12	80	36	39,2	89,0
	13	100	40	39,7	89,0
	14	92	36	39,3	89,0
	15	100	40	40,0	85,0
17	1	90	52	39,5	68,0
	2	160	136	40,0	73,0
	3	96	72	39,6	71,0
	4	100	48	40,0	69,0
	5	120	52	40,2	66,5
	6	104	72	40,0	70,5
	7	104	60	39,6	77,5
	8	100	44	40,1	72,0
	9	96	44	39,1	79,0
	10	100	60	39,5	83,0
18	1	88	60	39,8	71,0
	2	160	120	40,1	71,5
	3	100	120	39,5	71,0
	4	128	140	40,1	71,0
	5	112	100	39,8	73,0
	6	144	76	39,4	75,0
	7	100	44	39,3	72,0
	9	96	44	39,1	79,0
	10	100	60	40,6	80,0
19	1	132	84	40,4	59,0
	2	100	36	39,5	58,0

Tabellenanhang

	3	100	40	39,9	64,0
	4	92	45	39,3	65,0
	5	104	52	40,2	65,5
	6	100	40	40,0	63,5
	7	88	36	40,2	61,5
	8	80	60	39,0	64,0
	9	104	60	40,2	72,0
	10	100	40	39,1	74,0
12	1	164	160	40,9	70,0
	2	104	36	39,7	71,0
	3	112	40	40,2	71,0
	4	160	120	40,9	72,0
	5	116	48	39,8	71,0
	6	112	44	39,8	67,5
	7	100	40	39,8	69,5
	8	80	60	39,5	68,0
	9	100	48	39,4	72,0
	10	100	40	39,8	74,0
	11	80	36	39,1	78,0
	12	96	44	38,4	81,0
	13	96	36	39,2	84,0
	14	100	40	39,6	81,0
	15	100	36	39,7	81,0
13	1	140	108	39,9	67,0
	2	120	40	39,8	73,0
	3	110	46	41,0	69,0
	4	72	48	40,1	70,0
	5	92	44	40,0	70,0
	6	120	48	39,8	71,0
	7	100	36	40,1	70,5
	8	100	60	39,5	75,0
	9	100	48	40,1	78,0
	10	112	60	39,8	78,5
21	1	120	80	40,7	72,0
	2	132	44	40,6	76,0
	3	96	40	40,0	73,5

Tabellenanhang

	4	96	100	40,3	70,0
	5	124	52	40,3	72,0
	6	124	48	40,1	75,0
	7	120	60	39,8	70,0
	8	100	60	39,7	74,0
	9	88	48	39,5	78,0
	10	100	40	39,2	82,5
	11	80	36	39,2	83,0
	12	96	44	39,0	82,0
	13	120	36	39,0	84,0
	14	100	40	39,5	87,0
	15	100	44	39,5	87,0
14	1	100	40	39,6	49,0
	2	128	60	39,8	52,0
	3	88	56	40,3	54,0
	4	84	28	39,1	50,0
	5	80	36	39,3	52,0
	6	100	56	39,6	51,5
	7	140	52	40,1	49,0
	8	100	36	40,6	52,0
	9	100	36	40,5	53,0
	10	100	60	39,2	56,0
22	1	100	40	39,3	49,0
	2	160	80	39,1	52,0
	3	120	68	40,3	55,0
	4	116	32	39,7	52,0
	5	88	40	39,1	53,0
	6	112	60	40,2	51,0
	7	140	60	39,9	51,0
	8	100	40	39,3	53,0
	9	100	36	39,9	55,0
	10	100	60	39,4	59,0

Tabelle 64: Untersuchungszeitpunkt (ZP) und die klinischen Parameter Herzfrequenz pro Minute (HF), Atemfrequenz pro Minute (A), Körpertemperatur (T), Körpergewicht (KG) aller Ziegen aus Versuch 1

Tiernummer	ZP	HF	A	T	KG
4	1	104	20	39,2	57,0
	2	120	20	38,4	59,0
	3	132	70	39,7	62,0
	4	148	60	39,7	64,0
	5	88	40	39,0	64,0
	6	88	100	38,9	64,5
	7	100	60	39,2	67,5
	8	120	36	39,6	67,0
	9	120	44	39,2	70,5
	10	112	40	39,0	75,0
5	1	120	24	39,2	60,0
	2	88	20	39,0	60,5
	3	114	112	40,0	60,0
	4	120	68	39,6	62,0
	5	88	50	39,1	63,0
	6	92	48	39,2	61,5
	7	128	100	40,2	67,0
	8	120	32	39,7	65,0
	9	132	40	39,2	69,0
	10	120	44	39,4	74,0
1	1	120	36	39,3	60,0
	2	108	32	38,2	63,0
	3	124	48	39,1	63,5
	4	120	56	39,4	66,0
	5	100	76	38,9	66,0
	6	72	60	38,8	68,0
	7	144	60	40,1	70,0
	8	88	40	39,3	66,0
	9	108	60	39,3	70,0
	10	100	44	39,6	72,0
2	1	100	32	39,6	55,5

Tabellenanhang

	2	84	24	38,7	58,0
	3	128	100	39,9	58,0
	4	142	68	39,6	59,0
	5	84	60	38,9	58,0
	6	88	60	38,8	61,0
	7	152	60	39,3	62,0
	8	84	48	39,1	63,5
	9	120	32	39,5	63,5
	10	124	32	39,6	65,0
3	1	180	28	39,2	57,0
	2	108	20	38,7	60,0
	3	120	80	40,0	59,0
	4	128	44	39,3	58,0
	5	84	46	39,2	62,0
	6	100	72	39,3	61,0
	7	120	44	39,4	60,0
	8	88	56	39,3	65,0
	9	140	40	39,7	63,0
	10	120	42	39,8	66,5
6	1	180	20	39,2	59,0
	2	120	32	38,9	59,5
	3	140	70	40,1	63,0
	4	136	52	39,5	65,0
	5	80	38	38,9	64,0
	6	100	72	38,7	69,0
	7	128	48	39,1	65,0
	8	92	32	38,8	69,0
	9	112	48	39,3	69,0
	10	100	42	38,9	69,0

Tabelle 65: Klinische Befunde der andrologischen Untersuchung der Schafe aus Versuch 1 und 2, gekennzeichnet mit NR (Tiernummer), Untersuchungszeitpunkt (ZP), Umfang des Hodens in cm (U), der Länge, Breite, Höhe in cm und Konsistenz des rechten (R) und linken (L) Hodens (L,B,H, KON)

NR	ZP	U	RL	RB	RH	RKON	LL	LB	LH	LKON
7	1	21,0	9,5	4,0	3,5	3	8,5	4,7	4,0	3
	2	21,0	9,7	4,5	3,7	3	9,0	4,7	3,7	3
	3	23,0	9,7	4,0	4,0	3	8,7	3,7	3,5	3
	4	23,0	9,5	3,8	4,0	3	8,7	4,0	3,3	3
	5	22,0	9,0	4,0	4,0	3	9,0	4,0	3,5	3
	6	21,5	10,5	4,2	4,0	3	9,0	4,0	3,7	3
	7	21,0	12,5	4,5	4,5	3	10,0	4,5	4,0	3
	8	23,0	10,4	4,7	4,0	3	9,7	4,5	4,0	3
	9	23,0	10,3	4,5	3,7	3	9,5	4,0	3,2	3
	10	25,0	12,5	5,0	5,5	3	11,0	5,0	5,0	3
	11	23,0	11,2	5,0	4,5	3	10,5	4,2	4,0	3
	12	27,5	11,0	5,3	4,5	2	10,5	5,2	4,3	2
	13	27,0	10,8	4,7	4,2	3	10,5	4,5	3,7	3
	14	28,0	11,5	5,2	4,5	3	11,0	4,7	4,5	3
	15	29,0	11,7	5,4	4,5	2	10,4	5,3	4,2	2
8	1	22,0	9,5	4,5	4,0	3	9,5	5,0	4,0	3
	2	22,0	9,7	5,0	4,0	3	9,0	5,0	3,8	3
	3	22,0	8,7	4,3	4,0	3	8,9	4,0	3,9	3
	4	22,0	9,5	4,3	4,0	3	9,5	4,5	3,5	3
	5	23,0	9,0	4,5	4,3	3	9,3	4,5	3,5	3
	6	23,0	9,5	4,0	4,0	3	9,5	4,5	4,0	3
	7	24,0	10,5	5,0	5,0	3	10,5	5,0	5,0	3
	8	24,0	9,7	5,2	4,4	3	9,5	5,0	4,3	3
	9	26,5	9,7	5,0	4,3	2	9,6	5,2	4,3	2
	10	24,5	10,5	5,0	5,5	3	11,0	5,0	5,5	3
	11	24,0	9,5	4,6	3,8	2	9,7	5,0	3,9	2
	12	23,0	9,5	4,5	3,5	3	9,5	4,6	3,4	3
	13	21,5	8,0	3,5	3,1	2	7,9	3,5	3,1	2
	14	22,0	8,5	3,5	3,0	2	8,5	3,5	3,0	2
	15	21,0	8,5	2,7	2,0	2	8,5	2,7	2,0	2

Tabellenanhang

9	1	21,0	8,5	4,3	3,0	3	8,0	4,5	3,5	3
	2	21,5	9,0	4,5	3,0	3	8,5	4,7	3,5	3
	3	21,0	8,0	4,3	3,5	3	8,3	4,0	3,0	3
	4	22,0	7,5	4,0	3,5	3	7,0	3,7	3,0	3
	5	22,0	8,0	4,0	3,8	2	8,0	4,0	3,5	2
	6	21,0	8,0	4,0	3,5	3	8,5	4,0	3,0	3
	7	21,0	9,0	4,5	4,0	2	9,0	4,0	4,0	2
	8	22,0	8,5	4,0	3,5	2	9,0	4,5	3,5	2
	9	25,0	8,5	4,5	3,5	3	8,5	4,5	3,8	3
	10	22,0	9,5	4,5	5,0	2	9,5	5,0	4,5	2
10	1	21,0	9,0	3,7	4,0	3	8,0	3,5	3,5	3
	2	21,0	8,3	4,5	3,2	3	8,5	4,0	3,2	3
	3	22,5	8,0	3,7	3,2	3	8,3	4,0	3,5	3
	4	19,0	8,0	3,4	3,0	3	8,5	3,5	2,8	3
	5	18,5	7,5	3,7	2,8	1	7,3	3,5	2,8	1
	6	19,5	7,2	2,7	3,0	3	7,0	2,7	2,7	3
	7	19,0	7,5	4,0	3,5	2	7,5	3,5	3,5	2
	8	19,5	7,4	3,0	2,5	2	7,5	3,0	2,5	2
	9	20,0	6,5	3,2	2,8	3	6,5	3,5	2,6	3
	10	17,0	7,5	3,5	3,5	3	8,0	3,5	3,5	3
15	1	19,5	8,0	3,5	3,0	3	7,5	3,5	2,5	3
	2	19,5	7,5	3,5	2,5	2	7,3	4,0	2,7	2
	3	21,5	7,8	3,5	3,0	2	7,8	3,7	3,0	2
	4	22,0	8,7	4,0	3,2	3	8,5	3,7	3,2	3
	5	23,0	9,0	4,0	4,5	3	9,3	4,0	3,3	3
	6	25,0	10,0	4,7	4,6	3	9,5	4,7	4,0	3
	7	26,5	11,5	5,5	5,0	2	12,0	5,0	5,5	2
	8	27,0	11,0	5,2	5,2	3	11,0	5,5	5,0	3
	9	29,5	11,0	5,2	5,2	2	11,0	5,5	5,1	2
	10	27,0	12,0	5,5	6,0	3	12,0	5,5	5,5	3
	11	26,5	11,3	5,5	4,2	2	11,3	5,5	4,2	2
	12	28,0	10,5	5,1	4,5	3	10,8	5,2	4,6	3
	13	29,0	11,2	5,0	4,5	3	11,6	6,0	4,6	3
	14	32,5	13,5	6,2	5,9	3	13,5	6,4	5,5	3
	15	32,5	12,1	5,9	5,0	3	13,0	5,9	5,0	4
16	1	22,0	9,5	5,0	4,0	3	9,5	5,0	4,5	3

Tabellenanhang

	2	22,0	9,5	5,0	3,2	3	9,3	5,0	3,5	3
	3	21,0	8,5	4,5	4,3	4	8,6	4,5	3,5	4
	4	25,0	9,0	4,3	4,0	3	8,5	4,5	3,5	3
	5	24,0	9,0	4,5	3,9	3	9,0	4,5	3,8	3
	6	22,5	9,0	4,0	3,4	3	9,2	4,0	3,7	3
	7	24,5	10,0	4,5	5,0	2	10,5	4,5	4,5	2
	8	25,5	9,4	4,5	4,0	3	9,0	5,0	4,0	3
	9	25,0	9,7	4,7	4,0	3	9,5	5,0	4,2	3
	10	26,0	11,0	5,5	5,5	3	11,5	5,5	5,7	3
	11	26,5	11,0	5,7	4,5	3	11,0	5,6	4,4	3
	12	30,0	11,0	6,0	5,0	3	11,0	6,0	5,0	3
	13	30,5	11,5	6,0	4,6	3	12,0	6,5	4,6	3
	14	27,0	11,5	5,4	4,5	3	11,5	5,4	4,3	3
	15	28,0	10,8	5,5	4,5	3	10,8	5,5	4,5	3
17	1	20,0	8,5	4,4	3,0	3	9,0	4,0	3,0	3
	2	20,0	8,2	4,5	3,0	3	8,4	4,2	3,0	3
	3	20,5	8,0	4,0	3,5	3	8,2	4,0	3,0	3
	4	21,0	8,5	3,5	4,0	3	8,5	4,0	3,5	3
	5	22,0	9,0	3,7	4,1	3	9,0	4,0	4,0	3
	6	21,5	9,0	3,7	3,5	2	9,0	4,0	3,4	2
	7	22,5	9,5	4,5	4,3	2	9,5	4,5	4,5	2
	8	24,0	10,0	4,7	4,0	3	10,0	4,7	4,0	3
	9	25,5	9,5	4,5	4,2	3	9,7	5,0	4,0	3
	10	25,0	12,0	6,0	6,0	3	12,0	6,0	6,0	3
18	1	23,0	8,0	4,0	2,6	3	8,5	4,2	3,0	3
	2	23,0	9,0	4,0	3,5	3	8,5	4,6	3,5	3
	3	24,0	9,0	4,2	3,6	3	9,0	5,0	4,5	3
	4	26,0	9,5	4,1	4,0	3	9,5	4,5	4,3	4
	5	25,5	10,0	4,5	4,5	3	10,8	5,4	4,5	4
	6	26,0	10,2	5,2	4,7	3	10,5	5,5	4,5	3
	7	28,0	13,0	5,5	5,5	3	12,0	5,5	5,5	3
	8	29,5	11,5	6,2	5,5	3	11,5	6,5	5,0	3
	9	29,5	11,5	6,3	6,2	3	11,5	6,2	6,0	3
	10	30,0	14,0	6,5	6,5	3	14,0	6,5	6,5	3
19	1	13,0	7,4	3,1	1,6	3	7,2	3,0	2,0	3
	2	11,0	6,5	2,0	1,7	3	6,5	2,5	1,7	3

Tabellenanhang

	3	14,5	6,2	1,7	1,7	3	6,5	2,0	1,8	3
	4	13,0	5,5	2,1	2,2	3	5,5	2,0	1,7	3
	5	13,0	6,0	2,0	2,0	3	6,0	2,0	2,0	3
	6	12,5	5,5	2,5	2,5	2	6,0	2,5	2,5	2
	7	17,0	8,3	3,0	2,5	3	8,2	3,0	2,5	3
	8	22,0	8,5	3,6	3,2	3	8,5	3,5	3,2	3
	9	22,0	9,0	3,6	3,5	3	9,0	4,0	3,1	3
	10	23,0	9,3	4,0	3,2	3	9,0	4,0	3,2	3
12	1	21,5	9,0	4,2	3,0	3	9,0	4,7	3,5	3
	2	21,0	8,5	4,0	3,5	3	8,5	4,2	3,6	3
	3	21,5	8,0	4,0	3,5	3	8,5	4,0	3,2	3
	4	21,5	8,5	4,0	3,7	3	8,5	4,2	3,5	3
	5	21,5	8,5	4,1	3,0	3	8,5	4,3	3,4	3
	6	22,0	8,5	4,2	4,0	2	9,0	4,5	4,0	2
	7	22,5	9,3	4,5	3,5	3	9,3	4,6	3,6	3
	8	22,5	9,0	4,0	4,0	3	9,2	4,0	4,0	3
	9	24,0	8,7	4,5	3,8	2	9,0	4,2	3,8	2
	10	24,5	9,0	4,6	3,5	2	9,0	4,6	3,3	2
	11	23,5	8,4	4,5	4,1	2	8,5	4,7	3,9	2
	12	25,0	9,5	4,2	3,5	3	9,5	4,5	3,5	3
	13	26,5	10,0	4,7	4,1	3	10,0	4,5	3,9	3
	14	25,5	10,5	5,0	4,3	3	10,5	5,0	4,3	3
	15	25,5	10,5	5,0	4,3	3	10,5	5,0	4,3	3
13	1	21,5	8,5	5,0	3,2	3	8,5	5,0	3,0	3
	2	22,0	9,5	4,5	3,7	3	9,5	4,5	4,7	3
	3	20,0	8,5	3,7	3,2	3	9,0	3,5	3,0	3
	4	19,0	8,3	3,4	2,7	2	8,4	3,5	2,7	2
	5	20,0	8,5	3,5	3,2	2	8,5	3,7	3,0	2
	6	21,0	9,5	4,5	4,3	2	9,5	4,5	4,5	2
	7	22,5	8,5	4,1	3,5	2	8,7	4,6	3,5	2
	8	27,0	9,0	4,6	3,5	2	9,4	4,0	3,5	2
	9	23,5	9,3	4,1	3,2	2	9,0	4,1	3,1	2
	10	22,5	9,5	4,6	3,9	2	9,2	4,2	3,5	2
21	1	21,5	8,5	4,2	3,2	3	8,2	5,0	3,8	3
	2	22,0	8,7	4,1	3,5	3	9,3	4,3	4,2	3
	3	23,0	8,5	4,0	3,5	3	9,5	4,5	4,2	3

Tabellenanhang

	4	24,0	9,0	4,5	4,0	3	10,0	5,0	4,5	3
	5	25,0	9,7	4,5	4,0	3	10,8	5,7	5,0	4
	6	27,0	12,0	5,3	5,0	3	12,5	5,5	5,0	3
	7	28,0	12,7	6,0	5,5	3	13,5	6,6	5,5	3
	8	29,5	12,0	6,0	5,7	3	12,3	6,5	5,7	3
	9	29,5	12,5	5,5	5,2	3	12,7	6,0	5,9	3
	10	29,5	12,0	5,5	5,5	3	13,0	5,5	5,5	3
	11	26,0	10,5	5,0	4,5	3	11,0	5,0	4,5	3
	12	24,5	9,0	4,2	3,6	3	9,1	4,2	3,5	3
	13	23,0	10,5	4,7	3,5	2	10,5	4,7	3,9	2
	14	25,0	10,3	4,5	4,0	3	10,5	5,5	4,5	3
	15	25,0	10,3	4,5	4,0	3	10,5	5,7	4,6	3
22	1	9,0	5,0	2,5	2,0	3	5,0	2,5	2,0	3
	2	10,0	4,5	2,0	1,5	3	4,5	2,0	1,6	3
	3	10,0	5,5	1,7	1,5	3	5,8	1,8	1,4	3
	4	11,0	5,0	1,5	1,7	4	5,0	1,6	1,6	4
	5	12,0	5,0	1,3	1,4	3	4,5	1,5	1,4	3
	6	11,0	4,3	1,5	1,3	3	4,5	1,5	1,5	3
	7	12,5	5,5	3,0	2,5	3	5,5	3,0	2,5	3
	8	13,5	5,2	2,0	2,0	3	6,0	2,0	2,0	3
	9	14,0	6,0	2,5	2,0	3	6,0	2,5	2,0	3
	10	15,5	6,5	2,5	2,5	3	6,4	2,5	2,5	3
14	1	9,0	5,5	2,5	2,0	3	5,0	2,5	2,0	3
	2	10,0	4,5	2,0	1,5	3	4,5	1,8	1,5	3
	3	10,0	5,3	2,1	1,5	3	5,7	2,1	1,4	3
	4	11,0	5,5	1,5	1,2	3	5,0	1,5	1,4	3
	5	11,5	5,0	2,0	1,7	3	4,5	1,7	1,5	3
	6	11,5	4,5	2,0	1,5	3	4,4	2,0	1,5	3
	7	14,5	6,5	3,0	3,0	3	6,5	3,0	3,0	3
	8	15,0	6,0	2,0	2,2	3	5,5	2,0	2,0	3
	9	16,5	7,0	2,7	2,5	3	7,0	2,7	2,5	3
	10	20,5	8,0	3,2	3,0	3	8,0	3,0	2,9	3

Tabelle 66: Klinische Befunde der andrologischen Untersuchung der Ziegen aus Gruppe 1 und 2, gekennzeichnet mit NR (Tiernummer), Untersuchungszeitpunkt (ZP), Umfang des Hodens in cm (U), der Länge, Breite, Höhe in cm und Konsistenz des rechten (R) und linken (L) Hodens (L,B,H, KON)

NR	ZP	U	RL	RB	RH	RKON	LL	LB	LH	LKON
4	1	23,0	10,0	4,5	5,0	3	10,0	5,0	5,5	3
	2	23,0	10,0	6,0	5,5	3	10,0	6,0	5,0	3
	3	24,0	10,5	5,0	4,5	3	9,5	5,5	4,5	3
	4	25,5	10,5	5,2	4,0	3	9,5	5,7	4,1	3
	5	27,0	9,5	6,2	4,0	3	9,3	5,7	4,7	3
	6	27,0	9,5	5,5	5,0	3	9,5	5,5	5,2	3
	7	27,0	10,0	5,6	5,0	3	10,0	5,8	5,5	3
	8	27,5	10,0	5,5	5,0	3	10,2	5,5	5,2	3
	9	28,0	10,3	6,0	5,5	3	10,0	6,0	5,4	3
	10	27,5	11,0	5,6	5,0	3	10,5	5,8	5,0	3
5	1	19,0	9,5	5,0	5,5	3	9,5	4,5	4,5	3
	2	20,0	8,0	4,5	5,0	3	8,5	5,0	5,0	3
	3	21,0	8,0	4,5	4,0	3	8,5	4,7	3,5	3
	4	22,0	8,0	4,5	3,5	3	8,5	5,0	4,0	3
	5	23,0	8,7	5,5	4,0	3	8,0	5,0	4,2	3
	6	24,5	8,5	4,7	4,0	3	8,2	5,0	4,3	3
	7	24,5	9,0	5,2	4,5	3	8,9	5,2	4,6	3
	8	25,0	9,5	5,0	4,7	3	9,0	5,0	4,7	3
	9	25,5	9,6	5,0	4,8	3	9,5	5,2	4,5	3
	10	26,0	10,6	5,2	4,5	3	10,2	5,5	5,0	3
1	1	18,0	7,5	4,0	4,5	3	7,5	3,5	3,5	3
	2	19,0	8,0	4,0	4,0	3	7,5	4,0	4,0	3
	3	20,0	8,0	4,5	3,5	3	8,5	4,5	4,0	3
	4	20,5	8,5	4,5	3,3	3	8,5	4,7	3,5	3
	5	22,0	8,7	4,7	3,5	3	8,8	5,0	3,7	3
	6	23,0	8,2	4,0	4,5	3	8,0	4,5	4,3	3
	7	23,0	9,5	4,5	4,4	3	9,3	4,5	4,3	3
	8	23,0	9,0	4,5	4,2	3	8,5	4,5	4,2	3
	9	23,5	9,0	4,5	4,5	3	9,0	5,1	4,5	3
	10	22,5	9,2	4,6	4,2	3	9,2	4,6	4,2	3

Tabellenanhang

2	1	13,0	7,0	3,0	2,5	3	7,0	3,0	2,5	3
	2	13,0	5,5	3,0	2,5	3	5,0	2,5	2,5	3
	3	14,0	5,5	2,0	1,7	3	5,5	2,7	2,5	3
	4	14,5	6,1	2,5	1,7	3	6,3	3,0	2,0	3
	5	14,0	6,5	2,7	2,0	3	6,0	2,8	2,1	3
	6	15,0	6,5	2,4	2,7	3	6,5	2,6	2,2	3
	7	14,5	7,0	3,0	2,6	2	7,0	2,5	2,0	2
	8	15,0	7,0	2,8	2,0	2	7,0	2,7	1,7	2
	9	15,0	7,0	3,0	2,5	3	7,0	3,5	2,5	3
	10	15,0	7,5	2,0	2,5	4	7,5	2,5	2,5	4
3	1	18,0	8,5	4,0	4,5	3	9,5	4,0	4,0	3
	2	19,0	8,0	4,0	4,0	3	8,0	4,0	4,0	3
	3	20,0	8,0	4,0	3,5	3	8,5	4,0	3,5	3
	4	20,5	8,5	4,0	3,0	3	8,0	4,7	3,5	3
	5	21,0	7,5	4,5	3,0	3	7,6	4,3	3,5	3
	6	21,0	8,2	4,0	4,0	3	8,2	4,5	4,1	3
	7	22,0	9,2	4,2	4,0	3	8,9	4,6	3,9	3
	8	21,5	8,5	4,1	4,0	2	8,3	4,6	4,0	2
	9	22,0	9,0	4,5	4,0	3	8,5	4,5	4,0	3
	10	22,5	9,2	4,2	4,1	4	9,0	4,2	4,4	4
6	1	20,0	11,0	4,5	5,0	3	11,5	4,5	5,0	3
	2	21,0	9,0	4,0	5,0	3	9,0	4,5	4,5	3
	3	22,0	9,5	4,7	4,0	3	9,5	4,7	4,5	3
	4	23,0	9,5	5,0	3,5	3	9,3	5,0	4,0	3
	5	23,5	9,3	5,5	3,5	3	9,3	4,5	4,5	3
	6	25,0	10,0	4,7	4,0	3	10,0	5,0	4,5	3
	7	25,5	10,5	5,0	5,2	3	10,2	5,5	5,0	3
	8	26,5	10,7	5,5	5,0	3	10,5	5,7	5,0	3
	9	26,5	11,6	5,3	5,0	3	11,3	5,5	5,0	3
	10	26,0	11,0	5,2	5,0	3	11,0	5,5	5,0	3

Tabelle 67: Testosteronkonzentrationen (ng/ml) im Plasma nach Applikation eines GnRH-Analogons der Schafe Gruppe 1 aus Versuch 1

NR	Untersuchungszeitpunkt									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7	2,30	1,27	0,84	0,83	0,96	0,77	0,49	1,04	0,91	1,04
8	2,30	0,73	0,41	0,97	0,73	1,22	0,42	0,69	0,34	0,39
9	0,96	1,23	0,21	0,32	0,23	0,17	0,30	0,37	0,13	0,19
10	0,84	0,49	0,27	0,19	<0,1	<0,1	0,13	<0,1	0,10	<0,1
12	2,54	0,99	0,71	0,70	0,58	0,70	1,04	0,50	0,78	0,54
13	3,36	1,04	0,39	0,90	0,88	0,63	1,43	1,15	1,30	1,04
14	1,61	0,22	<0,1	0,23	0,11	0,14	0,18	<0,1	0,17	0,37

NR: Tiernummer

1 - 10: Untersuchungszeitpunkt, nummeriert von 1 bis 10

Tabelle 68: Testosteronkonzentrationen (ng/ml) im Plasma nach Applikation eines GnRH-Analogons der Schafe Gruppe 2 aus Versuch 1

NR	Untersuchungszeitpunkt									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
15	0,31	0,12	0,77	0,10	0,37	0,84	1,34	1,16	0,19	0,34
16	0,98	1,32	1,78	1,45	0,56	1,44	1,25	1,71	0,14	0,31
17	0,66	0,93	0,22	0,97	0,39	0,61	0,88	1,77	0,12	0,25
18	<0,1	0,66	1,52	0,49	2,07	1,59	0,95	3,90	0,70	0,27
19	0,12	0,14	<0,1	<0,1	0,12	<0,1	0,26	0,15	0,14	0,98
21	0,56	0,86	0,14	1,18	1,62	1,33	2,89	2,48	0,15	1,36
22	<0,1	0,98	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,18	0,94

NR: Tiernummer

1 - 10: Untersuchungszeitpunkt, nummeriert von 1 bis 10

Tabelle 69: Testosteronkonzentrationen im Plasma (ng/ml) der Schafe Gruppe 1

NR	Untersuchungszeitpunkt				
	11	12	13	14	15
7	1,26	1,09	1,06	0,53	0,56
8	0,14	0,10	0,14	0,05	<0,1
12	1,40	1,74	1,03	0,88	0,90

NR: Tiernummer

1 - 10: Untersuchungszeitpunkt, nummeriert von 1 bis 10

Tabelle 70: Testosteronkonzentrationen im Plasma (ng/ml) der Schafe Gruppe 2

NR	Untersuchungszeitpunkt				
	11	12	13	14	16
15	0,29	0,38	<0,1	0,63	0,54
16	1,34	1,32	0,14	2,17	2,03
22	0,17	2,80	1,57	0,15	0,40

NR: Tiernummer

1 - 10: Untersuchungszeitpunkt, nummeriert von 1 bis 10

Tabelle 71: Testosteronkonzentrationen (ng/ml) im Plasma bei Ziegenböcken nach Applikation eines GnRH-Analogons der Ziegen Gruppe 1

NR	Untersuchungszeitpunkt									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	7,25	5,58	7,33	10,31	11,59	14,66	6,38	5,48	4,57	4,59
2	5,70	4,97	6,98	4,13	4,98	10,61	5,14	7,10	3,25	1,99
3	5,32	6,29	9,04	6,65	15,05	10,06	10,14	7,16	5,24	5,01

NR: Tiernummer

1 - 10: Untersuchungszeitpunkt, nummeriert von 1 bis 10

Tabelle 72: Testosteronkonzentrationen (ng/ml) im Plasma der Ziegen Gruppe 2

NR	Untersuchungszeitpunkt									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4	2,28	0,48	2,80	0,22	0,34	0,29	13,86	9,26	6,08	5,93
5	0,94	0,23	2,45	0,89	0,50	0,51	3,80	10,24	10,34	7,03
6	1,94	1,86	2,21	0,48	4,22	0,46	13,10	10,15	7,16	5,81

NR: Tiernummer

1 - 10: Untersuchungszeitpunkt, nummeriert von 1 bis 10

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3β-HSD	3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
°C	Grad Celsius
μg	Mikrogramm
A	Atemfrequenz pro Minute
APES	3-Aminopropyltriethoxysilan
B-Mode	Brightness modulation-Mode
cm	Zentimeter
DAB	3,3'-Diaminobenzidin
dB	Dezibel
et al.	et alii
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GSA	Graustufenanalyse
HE	Hämatoxilin-Eosin
HoR/L	Hoden rechts/links
I.U.	Internationale Einheiten
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
KT	Körpertemperatur
LH	Luteinisierendes Hormon
LHR	LH-Rezeptor
Lmean	Mittelwert der Grauwertverteilung
mLLMW	Mittelwert von Lmean des linken Hoden
mRLMW	Mittelwert von Lmean des rechten Hoden
mLmost	Mittelwert von Nmost des linken (L) Hoden
mRmost	Mittelwert von Nmost des rechten (R) Hoden

LR/LL	prozentualer Anteil lebender Spermien rechts/links
M	molar
MBWR/L	Massenbewegung rechts/links
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
M-Mode	Motion-Mode
NaH₂PO₄	Natriumdihydrogenphosphat
N-all	maximaler Grauwert
ng	Nanogramm
NHKÖR/L	Nebenhodenkörper rechts/links
NHKR/L	Nebenhodenkopf rechts/links
NHSR/L	Nebenhodenschwanz rechts/links
Nmost	Modalwert der Grauwertverteilung
NR	Tiernummer
OKBR/L	Ort- und Kreisbewegung rechts/links
qGSA	quantitative Graustufenanalyse
RIA	Radioimmunoassay
ROI	Region of Interest
s	Standardabweichung
SF	Streufaktor
TR/TL	prozentualer Anteil toter Spermien rechts/links
U	Umdrehungen
VB	Vorwärtsbeweglichkeit
xg	geometrischer Mittelwert
ZP	Untersuchungszeitpunkt

11 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Axel Wehrend, für die Überlassung dieses interessanten Themas und für die jederzeit gewährte Unterstützung und schnelle Korrektur dieser Arbeit.

Herrn Dr. Failing und Frau Sparenberg der AG Biomathematik und Datenverarbeitung der JLU Gießen danke ich für die nette Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie mit tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität für die schöne Zeit in Gießen und für die Hilfe bei der Untersuchung der Schafe und Ziegen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Henrik Wagner, der mich mit seiner Leidenschaft für kleine Wiederkäuer motiviert hat und den ich in wissenschaftlichen Fragen immer kontaktieren durfte.

Vielen Dank an Marius und meine Schwester Sofie, deren Tür immer offen war und die mich nicht nur in Sachen EndNote toll unterstützt haben.

Danke an meinen Partner Stefan, der mich in den Endzügen der Korrektur und Formatierung immer motiviert und mir geholfen hat, das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

12 ERKLÄRUNG

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Luise Prestel



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6534-8



9 78 17 8 3 8 3 5 19 6 5 3 4 8 1